

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ERİŞKİN OBEZ BİREYLERDE SERUM KALLİSTATİN
DÜZEYLERİNİN KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI VE
KARDİYOVASKÜLER BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BUKET BÜŞRA İCİN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Esra Nur Ademoğlu Dilekçi

BOLU, OCAK - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Buket Büşra İcin tarafından hazırlanan “**ERİŞKİN OBEZ BİREYLERDE SERUM KALLİSTATİN DÜZEYLERİNİN KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI VE KARDİOVASKÜLER BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ** ” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 07/01/2022

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Kürşad ÖNEÇ
Düzce Üniversitesi

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 70 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

BUKET BÜŞRA İCİN

ÖZET

**ERİŞKİN OBEZ BİREYLERDE SERUM KALLİSTATİN
DÜZEYLERİNİN KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI VE
KARDİYOVASKÜLER BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
BUKET BÜŞRA İÇİN
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**(TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. TUBA TASLAMACIOĞLU DUMAN)
(İKİNCİ DANIŞMAN: DOÇ.DR.ESRA NUR ADEMOĞLU DİLEKÇİ)
BOLU, OCAK - 2022**

V ROMA rakamı + sayfa (V + 67)

Toplumdaki obez nüfusun artması ile obezite önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezitenin neden olduğu komplikasyonlar arasında kardiyovasküler olaylar önemli yer tutmaktadır. Son yıllarda obezitenin neden olduğu kardiyovasküler riskin belirlenmesinde ve takibinde kullanılabilecek biyokimyasal belirteç arayışı birçok çalışmaya konu olmuştur. Kallistatin, insan plazmasında bir doku kallikrein bağlayıcı protein ve bir serin proteinaz inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Kallistanin heparin bağlayıcı ve aktif kısım olmak üzere iki farklı etki bölgesi vardır. Bu etki bölgeleri sayesinde kallistatin bir çok yolak üzerine etki eder ve oksidatif stresin azalmasını sağlar. Koroner arter hastalığı, sepsis, enflamatuvar bağırsak hastalığı, pnömoni ve kanser hastalarında seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda obez hastalarındaki serum kallistatin düzeylerinin karotis media intima kalınlığı ve kardiyovasküler risk belirteçleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza 18 yaş üzeri vücut kitle indeksi 30 ve üzeri olan 45 obez hasta ve vücut kitle indeksi 20-25 arasında olan 41 sağlıklı birey dahil edildi. Son altı ayda dökümente edilmiş akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, malignite öyküsü, aktif infeksiyon öyküsü, kronik karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Serum kallistatin düzeyi obez hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p=0.003$). Serum kallistatin düzeylerindeki artışın obezite tanısı olasılığını azalttığı tespit edildi ((AUC: Accuracy) 0.688 (%95 G.A.: 0.572-0.795 $p=0.003$). Kallistatin için optimum cut-off değeri 2469.763 pg/ml olarak belirlendi (duyarlılık= %45.2, özgüllük= %88.6). Kallistatin düzeyi ile insülin, HOMA-IR, karotis media intima kalınlığı, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, bel/boy oranı ve vücut kitle indeksi, yağ ağırlığı, yağ oranı ve bazal metabolizma hızı ölçümleri ile negatif korelasyon saptandı. Karotis media intima kalınlığının serum kallistatin düzeyi belirlemede bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü. Serum kallistatin düzeyi ile kardiyovasküler belirteçlerden Hs-CRP, HDL, VLDL, LDL, trigliserid, total kolesterol ve fibrinojen arasında bir ilişki saptanmadı. Sonuç olarak serum kallistatin düzeylerinin obezite tanısı ve kardiyovasküler risk belirlemede yeni bir belirteç olarak kullanılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

<ANAHTAR KELİMELEER: Obezite, Kallistatin, Karotis Media İntima Kalınlığı

ABSTRACT

RELATIONSHIP OF SERUM KALLISTATIN LEVELS WITH CAROTIS INTIMIA-MEDIA THICKNESS AND CARDIOVASKULER MARKERS IN ADULT OBESE INDIVIDUALS

THESIS IN MEDICINE
BUKET BÜŞRA İCİN
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. TUBA TASLAMACIOĞLU DUMAN)
(CO-SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. ESRA NUR ADEMOĞLU
DİLEKÇİ)
BOLU, JANUARY 2021

VI Roman Numeral + Pages Number (VI + 66)

With the increase in the obese population in the society, obesity emerges as an important health problem. Cardiovascular events have an important place among the complications caused by obesity. In recent years, the search for biochemical markers that can be used in the determination and follow-up of cardiovascular risk caused by obesity has been the subject of many studies. Kallistatin has been identified in human plasma as a tissue kallikrein binding protein and a serine proteinase inhibitor. It has two different sites of action: heparin-binding and active moiety. Thanks to these sites of action, it acts on many pathways and reduces oxidative stress. Its levels have been reported to be significantly reduced in patients with coronary artery disease, sepsis, inflammatory bowel disease, pneumonia and cancer. In our study, we aimed to investigate the relationship between serum kallistatin levels and carotid media intima thickness and cardiovascular risk markers in obese patients. In our study, 45 obese patients over 18 years of age with a body mass index of 30 and above and 41 healthy individual with a body mass index of 20-25 were included. Patients with documented acute coronary syndrome which is in the last six months, heart failure, coronary artery disease, malignancy, active infection, and chronic liver disease were not included in the study. Serum kallistatin level was found to be statistically significantly lower in the obese patient group ($p=0.003$). It was determined that the increase in serum kallistatin levels decreased the probability of obesity diagnosis ((AUC: Accuracy) 0.688 (95% CI: 0.572-0.795 $p=0.003$) The optimum cut-off value for kallistatin was determined as 2469.763 pg/ml sensitivity = % 45.2, specificity =88.6%. There was a negative correlation between kallistatin levels and insulin, HOMA-IR, carotid media intima thickness, weight, waist circumference, hip circumference, waist/height ratio and body mass index, fat weight, fat ratio and basal metabolic rate. Carotid media intima thickness was found to be an independent risk factor in determining serum kallistatin levels. There was no correlation between serum kallistatin levels and Hs-CRP, HDL, VLDL, LDL, triglyceride, total cholesterol and fibrinogen. As a result, we think that more studies are needed to use serum kallistatin levels as a new marker for the diagnosis of obesity and determining cardiovascular risk.

KEYWORDS: Obesity, Kallistatin, Carotis Media Intima Thickness

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	10
FİĞÜR LİSTESİ	11
TEŞEKKÜR	14
1. GİRİŞ.....	15
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1 OBEZİTE.....	17
2.1.1 Obezite Tanımı	17
2.1.2 Obezite Tanı Yöntemleri	17
2.1.3 Obezite Epidemiyolojisi	19
2.1.4 Obezite Etiyolojisi	20
2.1.5 Obezite Patofizyolojisi	23
2.1.6 Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar	25
2.1.7 Obezite Tedavisi	30
2.2 KALLİSTATİN	32
2.3 KAROTİS MEDİA İNTİMA KALINLIĞI	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı	35
3.2 Antropometrik Ölçümler	35
3.3 Dışlama Kriterleri	36
3.4 Biyokimyasal Testler	36
3.5 Ultrasonografik Tetkikler	37
3.6 İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
4.1 Obezite Grubu ve Kontrol Grubunun Klinik Verilerinin Karşılaştırılması.....	39
4.2 Obezite Grubu ve Kontrol Grubunun Karotis Media İntima Kalınlık Ölçümü Karşılaştırılması.....	42
4.3 Obezite ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması.....	43
4.4 Sigara Kullanımının Kallistatin Düzeyleri ile İlişkisi.....	47
4.5 Serum Kallistatin Düzeylerinin Sağ ve Sol Karotis Media İntima Kalınlığı ile İkili Korelasyonu	48

4.6 Serum Kallistatin Düzeylerinin Klinik ve Biyokimyasal Parametreler ile İkili Korelasyonu.....	49
4.7 Obezite Grubunu Belirlemede Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	51
4.8 Serum Kallistatin Düzeylerinin Obezite Grubunu Belirlemedeki Etkisi.....	52
4.9 Sağ ve Sol Karotis Media İntima Kalınlık Ölçümünün Obezite Grubunu Belirlemedeki Etkisi	53
4.10 Kallistatin Düzeylerinde Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi	54
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR.....	67



ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4. 1. Sağ Karotis Media Intima Kalınlık Düzeyleri	43
Şekil 4. 2. Sol Karotis Media Intima Kalınlık Düzeyleri.....	43
Şekil 4. 3. Serum Kallistatin Düzeyleri	46
Şekil 4. 4. Serum Hs-Crp Düzeyleri	47
Şekil 4. 5. Sağ Karotis Media Kalınlık Düzeyinin Serum Kallistatin Düzeyleri İle İlişkisi	48
Şekil 4. 6. Sol Karotis Media Kalınlık Düzeyinin Serum Kallistatin Düzeyleri İle İlişkisi	49
Şekil 4. 7. Kallistatin İle Obezite Tanısını Ayırt Ediciliğine İlişkin Roc Eğrisi..	52
Şekil 4. 8. Sağ Karotis Media Kalınlık Düzeyinin Obezite Tanısını Ayırt Ediciliğine İlişkin Roc Eğrisi	53
Şekil 4. 9. Sol Karotis Media Kalınlık Düzeyinin Obezite Tanısını Ayırt Ediciliğine İlişkin Roc Eğrisi	53

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4. 1. Obezite Grubu Ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Verileri	39
Tablo 4. 2. Obezite Grubu Ve Kontrol Grubunun Klinik Ve Antropometrik Verileri.....	41
Tablo 4. 3. Obezite Grubu Ve Kontrol Grubunun Sigara, Alkol Kullanımı Ve Egzersiz Alışkanlığı Verileri	42
Tablo 4. 4. Obezite Grubu Ve Kontrol Grubunun Karotis Media İntima Kalınlık Ölçümü Sonuçlarının Karşılaştırılması	42
Tablo 4. 5. Obezite Grubu Ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Verileri	45
Tablo 4. 6. Obezite Grubu Ve Kontrol Grubunun Kallistatin Ve Hs-Crp Sonuçlarının Karşılaştırılması	46
Tablo 4. 7 Sigara İçen Ve İçmeyen Grubun Serum Kallistatin Düzeyleri	47
Tablo 4. 8. Serum Kallistatin Düzeylerinin Sağ Ve Sol Karotis Media İntima Kalınlığı İle Korelasyon Analizi	48
Tablo 4. 9. Kallistatin Düzeylerinin Klinik Ve Biyokimyasal Veriler İle İkili Korelasyonu.....	50
Tablo 4. 10. Obezite Grubunu Belirlemede Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi	51
Tablo 4. 11. Kallistatin Düzeylerinde Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi	54

FIGÜR LİSTESİ

Figür 1. Kallistatin Yapısal Bölgeleri	33
Figür 2. Karotis Media-Intima Kalınlık Ölçümü	37
Figür 3. Ultrasonografik Olarak Karotis Media-Intima Kalınlık Ölçümü	38



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AdipoQ	: Adiponektin
AGRP	: Agouti İlişkili Peptit
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARC	: Arkuat Nükleus
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BBO	: Bel-Boy Oranı
BC	: Bariyatrik Cerrahi
BÇ	: Bel Çevresi
BH	: Büyüme Hormonu
BiÖ	: Biyoelektrik İmpedans Ölçümü
BKO	: Bel-Kalça Oranı
BPD	: Biliopankreatik Diversiyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCK	: Kolesistokinin
CCL2	: Kemotakatraktan Protein
CRP	: CC-Reaktif Protein
D2O	: Döteryum Oksit
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ENOS	: E-Nitrik Asit Sentetaz
GBD	: Global Burden of Disease
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptit-1
GÖRH	: Gastroözefageal Reflü Hastalığı
HbA1-C	: Hemoglobin A1-C
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HMGB-1	: High Motility Group Box-1
HPA	: Hipotalamopitüiter Adrenal Aks
Hs-CRP	: Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-18	: İnterlökin 18
IL-6	: İnterlökin-6
KLF4	: Kruppel Like Factor-4
KMIK	: Karotis Media İntima Kalınlığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LAGB	: Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bant
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LPS	: Lipopolisakkarit
MetS	: Metabolik Sendrom
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NAYKH	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NCEP	: National Cholesterol Education Programs Adult Traitment Panel
NF-κB	: Nükleer Faktör
NNANES III	: Health and Nutrition Examination Survey III
NO	: Nitrik Oksit
NPY	: Nöropeptit Y
OR	: Odds Oranı
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü -1
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PVN	: Paraventriküler Nükleus
PYY	: Peptide Tirozin Tirozin
SG	: Sleeve Gastrektomi
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TG	: Trigliserid
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β
TKol	: Total Kolestrol
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TRACE	: Trandolapril Cardiac Revoluation
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemyoloji
VAİ	: Visseral Adipozite İndeksi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolestrol
QUCKİ	: Quantitative insulin-sensitivity check index

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, örnek aldığım saygıdeğer danışman hocalarım (alfabetik sıra ile) Doç. Dr. Esra Nur Ademoğlu Dilekçi ve Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman'a,

Eğitime bulundukları katkıdan dolayı başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin Ertılav olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet Tekçe, Doç. Dr. Gülali Aktaş, Doç. Dr. Güray Can, Doç. Dr. Nadire Küçüköztaş, Dr. Öğr. Üyesi Müjgan Gürler, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Kösecli, Dr. Öğr. Üyesi Murat Taşçı'ya,

Biyokimyasal testlerin çalışılmasında ve ultrasonografik tetkiklerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocamlarım Dr. Öğr. Üyesi Murat Alışık, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Hızal ve desteği için Dr. Mehmet İcin'e,

Biyoistatistik konusundaki bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Oya Kalaycıoğlu'na,

Sağladıkları maddi destek için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek komisyonuna,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve şanslı hissettiğim sevgili kıdemlilerim Dr. Gizem Bakır Kahveci, Dr. Fatime Demir, Dr. Zuhal Mercan Albayrak ve Dr. Samet Kahveci'ye, asistanlığın bana kazandırdığı dostum Dr. Süleyman Filiz'e, sevgili asistan arkadaşlarıma ve kıymetli uzmanlarımıza,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan bugüne gelmemi sağladıkları ve yanımda oldukları için canım annem Neriman Başar, canım babam Timur Başar ve motivasyonumu her daim yüksek tutan canım kardeşim Berkay Başar, hep yanımda hissettiğim rahmetli dedem Saffet Başar'a ve desteği için abim Kürşat İcin'e,

Her zaman yanımda olan, kendimi güçlü hissettiren, bana omuz olan en büyük destekçilerim, yoldaşlarım canım biricik oğlum Deniz İcin ve en iyi arkadaşım canım eşim Mehmet İcin'e,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Buket Büşra İcin,2022

1. GİRİŞ

Obezite, sağlığı olumsuz yönde etkileyen karmaşık ve genetik, evre, metabolizma, yaşam tarzı, davranışsal bileşenler gibi bir faktörün rol oynadığı etiyolojiye sahip kronik bir hastalıktır (1). Obez bireylerde yağ dokusu kütlesinde ve genişlemiş yağ hücrelerinden patojenik ürünlerin salgılanmasında artış görülür (2). Obezite kardiyovasküler hastalıkları (KVH) başta olmak üzere endometriyal, meme, over, prostat, karaciğer, safra kesesi, böbrek ve kolon kanseri, serebrovasküler hastalık (SVH), obstrüktif uyku-apne sendromu (OSAS), non-alkolik karaciğer yağlanması (NAYKH), gastrozefagiyeal reflü hastalığı (GÖRH), safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu (PKOS), infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi bir çok soruna neden olarak sağlık harcamalarını arttırır (3).

Obezitenin neden olduğu hastalıklarda inflamatuvar homeostazisin bozulması önemli rol oynar (4). Kallistatin; inflamasyon, oksidatif stres, fibroz, apoptoz ve anjiyogenezin inhibisyonu dahil pleiotropik biyolojik fonksiyonlar sergileyen endojen bir serin proteaz proteinidir (5). İlk kez 1992 yılında bir doku kallikrein inhibitörü olarak insan plazmasından saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir (6). Öncelikle karaciğerde sentezlenen negatif akut faz proteini kallistatinin kalp, böbrek, pankreas ve kan damarlarında düşük düzeyde ekspresyonu gösterilmiştir (7). Kallistatinin esas olarak e-Nitrik Oksit Sentetaz (eNOS) seviyelerini ve nitrik oksit (NO) oluşumunu arttırarak vazodilatasyona ve beraberinde oksidatif stres, inflamasyon, fibroz ve apoptozun inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir (8-11). Afrikalı Amerikan adölesanlarda yapılan bir çalışmada, plazma kallistatin düzeylerinin, görünüşte sağlıklı Afrikalı Amerikalı ergenlerde yağlanma, olumsuz lipid profilleri ve inflamasyon ile ters orantılı olduğunu gösterilmiştir (12). Tip 1 diyabet ve mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda artan kallistatin seviyeleri tespit edilmiş olup, kompensatuvar bir yanıt olarak değerlendirilmiştir (13).

Son yıllarda obezite ve kallistatin ilişkisi literature konu olmuş, bir çalışmada obez bireylerde serum kallistatin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Kallistatinin

kardiyovasküler hastalık belirtici olarak kullanılabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (4).

Yüksek sensitif C- reaktif protein (Hs-CRP), IL-6, IL-18 gibi belirteçler obezite ile ilişkili metabolik bozuklukları yansıtır ve tedavi takibini kolaylaştırır (14). C-reaktif protein (CRP), büyük oranda hepatositler tarafından üretilen bir akut faz proteindir. Serum CRP seviyeleri akut enfeksiyon, yaş, travma, enflamasyon ile artış gösterir. CRP'nin düşük inflamasyon derecesini ölçmek için yeterince hassas olmaması nedeni ile Hs-CRP kullanılabilir. Hs-CRP ölçümünün düşük dereceli inflamatuvar durumu doğru bir şekilde tespit edebildiği literatürde bildirilmiştir (15, 16). Birçok çalışmada yüksek serum Hs-CRP seviyelerinin kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin belirtici olabileceği gösterilmiştir (17-19).

Obezite, doğrudan ve dolaylı olarak KVH morbidite ve mortaliteyi artırır. Kardiyovasküler sistemde aşırı vücut ağırlığına uyum sağlamak için yapısal ve fonksiyonel adaptasyonlarının yanı sıra inflamasyon ve vasküler homeostaz üzerindeki adipokin etkileri aracılık etmesi sonucu proinflamatuvar ve protrombotik bir ortama yol açar. İnsülin direnci, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), visceral yağlanma, hipertansiyon ve dislipidemi gibi eşlik eden KVH risk faktörleri de dolaylı etkilerdir (20).

Karotis media intima kalınlığı (KMIK) ölçümü kolay, ucuz, noninvaziv ve kardiyovasküler olaylar için prediktif değeri yüksek bir yöntemdir (21). Hasta supin pozisyonda boyun hiperekstansiyonda iken ana karotis arter bulbustan 2 cm daha proksimal uzunlukta posterior duvardan ultrasonografik ölçüm yapılır. Artan KMIK, daha yüksek koroner arter hastalığı prevalansı ile ilişkilidir ve miyokard enfarktüsü ve inmenin gelecekteki gelişimi ile ilişkilidir (22).

Obezite hastalarında kardiyovasküler hastalıkların öngörülmesinde ve takipte yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip yeni biyomarker arayışı güncel çalışma konuları arasındadır (17). Çalışmamızın amacı obez bireylerde serum kallistatin düzeylerinin kardiyovasküler belirteçler Hs-CRP ve karotis intima media kalınlığı ile ilişkisini ortaya koymak, obez bireylerde serum kallistatin düzeylerinin bir kardiyovasküler belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 OBEZİTE

2.1.1 Obezite Tanımı

Obezite fazla enerji alımına veya enerji harcanması azalmasına bağlı enerji homeostazisinin bozulmasıdır. Ön planda yağ kütlesinde artış olur, multifaktöriyel etiyolojiye sahiptir (23).

2.1.2 Obezite Tanı Yöntemleri

Obezite tanı ve değerlendirilmesinde Vücut Kitle İndeksi(VKİ) kullanılması önerilmektedir. $VKİ = (\text{ağırlık(kg)} / \text{boy (m}^2\text{)})$ formülü ile hesaplanır (Tablo 2.1) (24).

Tablo 2. 1. VKİ'ye göre kilo durumunun sınıflandırılması, DSÖ-1998 (24)

Sınıflama	VKİ (kg/m ²)
Düşük kilolu	< 18,5
Normal kilolu	18,50 – 24,99
Fazla kilolu	25,00 – 29,99
Obez	
Hafif Obez	30,00 – 34,99
Orta Derece Obez	35,00 – 39,99
Morbid Obez	40,00 -49.99

2.1.2.1 Bel / Kalça ve Bel / Boy Oranı

Obezitede artan yağ kütlesinin dağılımı ve oranı gelişecek riskler açısından önemlidir. Abdominal yağlanmanın komplikasyon gelişiminde önemli olduğu belirlenmiştir. Abdominal yağlanmayı değerlendirmek için bel çevresi ölçümü kullanılabilir. Bel çevresi (BÇ) ölçümü süperior iliak kristalar hizasından yapılmalıdır. Obezite değerlendirilmesinde bel çevresi kullanılırken etnik farklılıkların göz önünde bulundurulması önerilmektedir (25). Avrupa'da santral obezite için belirlenmiş bel çevresi rakamları erkekler için ≥ 94 cm ve hamile olmayan kadınlar için ≥ 80 cm olarak kabul edilmektedir. Amerikan toplumu için

DSÖ değerleri (bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm) kabul edilmiştir. Türk toplumunda erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir (26).

Bel kalça oranı (BKO) ve bel boy oranı (BBO) obezite tanısında kullanılan diğer antropometrik ölçümlerdir. BKO'nun kadınlarda 0,8-0,9 ve erkeklerde ise 0,9-1,0 üzerinde bulunması abdominal obezite olarak kabul edilir (27). BBO'nın 0,5'ten büyük olması abdominal yağlanma göstergesi olarak kabul edilmektedir (26).

2.1.2.2 Viseral Adipozite İndeksi (VAİ)

VAİ obezite ile işikli kardiyovasküler komplikasyonları ngren bir antropometrik göstergedir. Cinsiyet, trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL), VKİ ve bel çevresini içeren formül ile hesaplanır (28). Genel popülasyonda kullanıldığında güvenilir veriler eldilmiş olan VAİ'nin adipoz doku disfonksiyonu belirteci olduğu düşünülebilir. PKOS, akromegali hastaları, tip 2 diyabet, viral hepatit C, NAYKH tanılı hastalarda güvenilir olduğuna dair veriler mevcuttur (29).

VAİ (Kadın): $(\text{Bel evresi (cm)} / (36.58 + (1.89 \times \text{VKİ})) \times (\text{Trigliserid (mmol/L)} / 0.81) \times (1.52 / \text{HDL (mmol/L)}))$

VAİ (Erkek) = $(\text{Bel evresi (cm)} / (39.68 + (1.88 \times \text{VKİ})) \times (\text{Trigliserid (mmol/L)} / 1.03) \times (1.31 / \text{HDL (mmol/L)}))$

2.1.2.3 Deri Kıvrım Kalınlık lm

Subkutan yağ dokusu vücuttaki total yağ dokusunun yadsınmaz bir kısmını oluşturur. Belirli bölgelerden yapılan deri kıvrım kalınlık ölçümleri obezite tayininde kullanılabilir. Bu ölçümlerde en çok biseps, triseps, subskapuler ve suprailiak bölgeler kullanılır. Yağ oranı eşit dağılmadığı için birden fazla bölgeden ölçümü önerilmektedir (30).

2.1.2.4 Biyoelektrik İmpedans lm

İmpedans, herhangi bir sistemin elektrik akımına karşı gösterdiği direnç ve sisteme gönderilen alternatif akımlara karşı akım geriliminin azalması olarak değerlendirilir. İletkenin uzunluğuyla doğru orantılı olup, kesit alanı ile ters orantılıdır. Biyoelektrik impedans lm (BİÖ) vücutta bir kol ve bir bacağa uygulanan elektrotlar aracılığıyla veya özel ayak plakaları üzerinde durularak yapılır. Vücutta bulunan su ve yağsız vücut kütlesini ölçerek vücuttaki yağ

oranını hesaplar (31). Yeme bozukluğu olanlarda ve hidrasyon durumunun hastalıklar ve çevresel koşullarla değişmesi halinde BİÖ kullanılarak vücut kompozisyonu ölçümünü önemli ölçüde etkileyebilir (32). Obez bireylerde hücre dışı sıvıda artış olması sonucu total vücut sıvı miktarı ve yağsız vücut kitlesindeki sıvı miktarında artış olur. Bu nedenle özellikle ileri obezitede BİÖ’de yağsız vücut kitlesi normalden fazla saptanarak ölçümün doğruluğunu azaltmaktadır.

2.1.2.5 Diğer Yöntemler

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), döteryum oksit (D2O), dual energy x-ray absorbsiometry (DEXA), bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi, nöron aktivasyon tekniği, hidrodansitometri tanıda kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir.

2.1.3 Obezite Epidemiyolojisi

Obezite, tüm toplumlarda çok yaygın görülen önlenabilir ölümlerde sigaradan sonra ikinci en büyük neden olarak kabul gören hastalıktır. Prevelansı ülkelerin gelişmişlik durumuna göre değişkenlik göstermekte olsa da yapılan tahminlere göre gelişmekte olan ülkelerde de obezite sıklığının artacağını ortaya koymaktadır (26).

2.1.3.1 Dünyada Obezite Epidemiyolojisi

Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease: (GBD) Obezite İşbirliği Grubu tarafından yapılan çalışmaya göre 2015 yılında dünyada obez nüfus 711 milyon (107 milyon çocuk, 604 milyon erişkin) olarak tespit edilmiştir (33).

ABD Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey III; NHANES III)’ nda 2011-2012 yıllarında obezite oranı 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde %34,9, 2- 19 yaş arası çocuk ve adolesanlarda %16,9 olarak bildirilmiştir. 2030 yılında bu oranların bir çok eyalet için % 50’ye varacağı ön görülmektedir (34). Avrupa ülkelerinde de obezite artış göstermekle birlikte önlenmesi gereken bir sorun olarak görülmektedir (35).

2.1.3.2 Türkiye’de Obezite Epidemiyolojisi

Ülkemizde de tüm dünyada görüldüğü gibi yaşam tarzının hızla değişmesi sonucunda obezite sağlığı tehdit eden bir sorun haline gelmiştir.

Türkiye’de yetişkinlerde 1997-1998 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması’nda, obezite prevalansının

%22.3 (kadınlarda %30, erkeklerde %13) olduğu saptanmıştır (36). TURDEP-I alışması'ndan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP- II alışması'nda ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadınlarda %44, erkeklerde %27) bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, 1998 ile 2010 yılı karşılaştırıldığında Türkiye'de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22.3'ten %31.2'ye yükseldiği görülmüştür. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır. Obezite prevalansı, 20'li yaşlardan itibaren artarak kadınlarda 45-74 yaş grubunda %50'yi ve erkeklerde 45-64 yaş grubunda %30'u aşmakta, ileri yaşlarda ise azalma eğilimi göstermektedir (26).

Yaklaşık 24 bin kişinin tarandığı TOHTA araştırmasında obezite prevalansı %25 (kadınlarda %36, erkeklerde %21.5) olarak saptanmıştır (37). TEKHARF çalışmasında 2000 yılında obezite prevalansının, yetişkin kadınlarda %43 ve erkeklerde %21.1 olduğu; 2003 yılında ise kadınlarda %44.2 ve erkeklerde %25.2'ye ulaştığı bildirilmiştir (38).

2016 yılında DSÖ; Türkiye'de 16.092.644 obezitesi olan birey bulunduğunu ve %29.5 prevalans ile Türkiye'nin, Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmektedir (24).

2.1.4 Obezite Etiyolojisi

Obezite, genetik, davranışsal, çevresel, fizyolojik, sosyal ve kültürel faktörlerin bir sonucudur. Enerji dengesizliği sonucu aşırı yağ birikimini meydana gelir. Bu faktörlerin her birinin göreceli katkısı kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve DSÖ tarafından vücut ağırlılığının düzenlenmesinde en önemli etkenin davranışsal ve çevresel faktörlerin etkili olduğu sonucuna varılmıştır (39).

2.1.4.1 Çevresel Faktörler

Obezojenik ortam, yüksek kalorili diyet ve hareketsiz yaşam tarzının ucuz ve kolay bulunabilirliğini tanımlamaktadır. Pozitif enerji dengesi yüksek obezite prevalansının ana nedenlerinden biridir (40). İnsan yeme alışkanlıklarının değişen dünya düzeni ile olumsuz yönde değişmesi, yeme bozuklukları, kronik stres, sedanter yaşam tarzı, uyku düzensizliği, sigara alkol kullanım durumu, obezite geliştirme faktörlerinden biri olabilir (26). Obezite hakkında daha iyi bir anlayışa sahip olmak için genetik ve evre ve bunların kendi aralarındaki karmaşık etkileşimine bakılması gerekir.

Son yıllarda orta yoğunlukta fiziksel aktivite gerektiren mesleklerde çalışan bireylerin yüzdesinde kademeli bir düşüş olması, teknolojik imkanların gelişmesi ile sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması, iş yaşamında mesleğe bağlı enerji harcamasının azalmasına ve vücut ağırlığındaki artışın önemli bir bölümünü oluşturduğu düşünülmektedir (41).

Bir çok ilaç grubunun değişik mekanizmalar üzerinden obeziteye neden olduğu gösterilmiştir (Tablo 2.2) (42, 43). Obez hastalarda tedavi seçiminde kiloyu etkilemeyen veya kilo verdiren alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Tablo 2. 2. Obeziteye Neden Olan İlaçlar (43)

Psikiyatrik ve Nörolojik İlaçlar
Antipsikotikler: Olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole
Antidepresanlar: İmipramine, Amitriptyline, Paroksetin, Fluoksetin, Citalopram, Mirtazapine, Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
Antiepileptikler: Gabapentin, Valproik asit, Karbamezapin, Divalproex
Duygu Durum Düzenleyiciler: Lityum, karmazepine, Lamotrigine, gabapentin
Steroid Hormonlar
Progestestasyonel Steroidler
Kortikosteroidler
Hormonal Kontaseptifler
Antidiabet İlaçlar
İnsülin
Sülfonilüreler
Tiazolidindionlar
Antihistaminler
Antihipertansifler
Alfa ve beta blokerler
Kalsiyum kanal blokerleri: Nisoldipine
Antiretroviral Tedavi

2.1.4.2 Nöroendokrin Faktörler

Obezitenin endokrin anormallikleri kortizol, seks steroid hormonu ve büyüme hormonu salgılarıyla ilgilidir (44).

Hipotalamik obezite ilk olarak hipotalamik tümörlerin eksizyonu için yapılan kapsamlı suprasellar operasyonlardan sonra ortaya çıkan belirgin polifaji ve kilo artışı olarak tanımlanmıştır. Patofizyolosinde hipotalamusun veya amigdalanın ventromedial veya paraventriküler bölgelerinin yaralanmasıyla leptin ve bir çok afferent hüморal sinyale yanıtsızlık suçlanmaktadır (45).

İnsülin ve büyüme hormonu (BH) arasındaki denge, substrat ve enerji metabolizması ile ilişkilidir. Obezitede yüksek insülin ve düşük BH gözlenir. Bu durum fazla yağ birikimine neden olur (46).

Tiroid hormonları bazal metabolizma düzenlenmesi, termojenez, lipid ve glukoz metabolizması, gıda alımı ve yağ oksidasyonunda önemli bir rol oynar. Vücut kompozisyonu ile tiroid hormonları yakından ilişkili görünmektedir (47). Yapılan çalışmalarda artan serum tiroid stimule edici hormone (TSH) seviyeleri konsantrasyonları morbid obezite ile ilişkili bulunmuştur (48).

Hipotalamopitüiter-adrenal aks (HPA) eksenini ve kortizol sekresyonunun abdominal obezite ve bununla ilişkili komplikasyonlarının etiyolojisinde merkezi bir rol oynadığı, ancak muhtemelen tek önemli faktör olmadığı bu sistemlerin düzenlenmesindeki birleşik anormalliklerden kaynaklandığı görülmektedir (49).

2.1.4.3 Genetik Faktörler

Obezite genetik etiyoloji temelinde monogenik, sendromik ve poligenik olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir. Monogenik obezitede tek gen kusuru olur (Tablo 2.3.) (50). İnsan obezitesinin moleküler patogeneğinde bu tür monogenik obezite sendromları nadirdir. Sendromik obezite, zihinsel gerilik, dismorfik özellikler ve organa özgü gelişimsel anormallikler gibi farklı bir dizi ilişkili klinik fenotip özelliği olan obeziteyi tanımlar (Tablo 2.4) (50). Poligenik obezite, birkaç değiştirilmiş genin etkilerinden kaynaklanır (51).

Tablo 2. 3. Monogenik obezitede rol alan genler (50)

Genler	Kalıtım Şekli	Obezite	İlişkili Fenotip
LEPTİN	Resesif	Doğumdan itibaren	Gonodotropin ve Tirotropin yetersizliği
LEPTİN RESEPTÖR	Resesif	Doğumdan itibaren	Gonodotropin, Tirotropin ve somatotropin yetersizliği
POMC	Resesif	Doğumdan sonraki ilk aydan itibaren	ACTH yetersizliği, hafif hipotiriodi, kızılımsı sarı saç
PCI	Resesif	Doğumdan sonraki ilk aydan itibaren	Gonotropin ve kortikotropin yetersizliği, hiperproinsülinemi, diğer bağırsak peptidlerinde fonksiyon bozukluğu
MC4R	Dominant	Erken dönem	Çeşitli fenotipler

Tablo 2. 4. Obezite ile ilgili sendromlar (50)

Prader-Willi Sendromu
Bardet-Biedl Sendromu
Laurence-Moon Sendromu
Biernacki Sendromu Tip 2
Alström Sendromu
Chinzel Sendromu
Stein-Leventhal Sendromu
Cohen Sendromu
Albright Herediter Osteodistrofi
Borjeson Sendromu
Saf Sertoli Hücreli Germinal Hücre Aplazisi Sendromu
Jinekoma ve Obezite ile Seyreden Mental Retardasyon
Simpson Dismorfisi
Trizomi 21 Sendromu
Carpenter Sendromu

2.1.5 Obezite Patofizyolojisi

Obezitede kalori alımının kalori kullanımını aşması sonucu artan enerji yağ olarak depolanmaktadır. Bu dengesizliğin nedeni tam aydınlatılamamıştır. Besin alımı ve enerji kullanımını kontrol eden fizyolojik sistemler bireyin enerji durumunu algılayan uzun süreçli ve kısa süreçli afferent sinyaller, en önemlisi hipotalamus

içinde olan efferent yanıtın belirlendiği beyin merkezleri ve açlığın şiddetini ve enerji kullanım düzeyini belirleyen efferent sinyaller olarak sıralanabilir. Bu sistemlerin esas amacı açlık durumunu ile başa çıkmaktır (52).

Beyinin enerji depolarını algılamasındaki en önemli aferent sinyal leptin hormonudur. Yağ doku hücrelerinden (adipositler) salgılanan leptinin kilo kaybı ile serum düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Leptin düzeylerinde azalma gıda tüketimini artırır, enerji kullanımını minimize eder (53).

Uzun süreli iştah düzenlenmesinde gastrointestinal sinyaller önemli rol oynamaktadır. Kolesistokinin (CCK) duodenumda yağ ve protein varlığında salgılanır. Lokal etki eder, CCK1 reseptörü aracılığı ile vagal duyuşal sinirleri uyarır. Postprandiyal doyunluk hissi oluşur (54).

Glukagon like peptid 1 (GLP1) dolaşıma ileum ve kolondan intestinal L hücrelerinden lümende besin varlığına cevaben salgılanır. Çok kısa ömürlüdür. Dipeptidilpeptidaz 4 tarafından yıkılır. Gastrik boşalmayı inhibe eder ve gıda alımını azaltır (55).

Peptide tirozin tirozin (PYY), dolaşıma lümendeki yağ varlığına cevaben ileum ve kolondan intestinal L hücrelerinden salınır. Doyunluk hissi vererek gıda alımını azaltır (56). Obez kişilerde obez olamayanlara göre öğün sonrası PYY düzeyi düşük bulunmuştur.

Ghrelin, mide fundusundan salgılanır. Sekresyonu açlık ile uyarılır, besin alımından sonra düzeyi azalır. Ghrelin oreksijeniktir, periferik olarak uygulanması halinde besin alımı artar (57).

Enerji dengesini etkileyen periferik sinyallerin entegrasyonunu sağlayan primer alan hipotalamustur. Özellikle hipotalamusun arkuat nükleusunda (ARC) bulunan spesifik nöromediatör üretimi ile karakterize iki komşu nöron grubu, periferden humoral sinyalleri kabul eden ve vücudun enerji durumunu yansıtan primer alan olarak görev yapar. Oreksijenik AGRP/ NPY ve anoreksijenik POMC ekprese eden bu nöronlar hipotalamusun paraventriküler nükleusuna (PVN) ve diğer beyin alanlarına projeksiyonlar gönderir. Tüm bunların sonucunda enerji dengesi korunmaya çalışılır (58).

2.1.6 Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

2.1.6.1 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MetS), diyabet ve kardiyavasküler hastalık gelişim riskini belirgin şekilde arttıran bir çok risk faktörünün bir arada bulunduğu obezite prevalansı ile artış gösteren metabolik bir disfonksiyonu tanımlar (59).

National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP III) uzlaşı kriterleri tanım için en sık tercih edilir. Bu kriterler içerisinde BÇ ölçümündeki artış, kan basıncı yüksekliği veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak, açlık kan şekeri (AKŞ), TG yüksekliği, HDL düşüklüğü bulunur (Tablo 2.5) (59). MetS tanısı için kriterlerden en az 3 tanesinin var olması gerekir (60).

Kilo artışı ile MetS görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (61). Abdominal visseral yağın değerlendirmek için antropometrik indekslerin en iyisinin bel çevresi ölçümü olduğu gösterilmiştir. Visseral yağ dokuda artışının glukoz, protein, lipid metabolizması üzerine olan olumsuz etkisi olduğu; bunların sonucu olarak kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskinde belirgin artış olduğu kabul görmüştür (62).

Tablo 2. 5. Metabolik Sendrom NCEP ATP III kriterleri (59)

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresi düzeyinin erkek cinsiyette >102 cm, kadın cinsiyette > 88 cm üzerinde olması
TG	> 150 mg/dl üzerinde olması ya da TG yüksekliği nedeni ile medikal tedavi alıyor olması
HDL kolesterol	Kadın cinsiyette <50 mg/dl olması, erkek cinsiyette <40 mg/dl olması ya da HDL düşüklüğü nedeniyle medikal tedavi alıyor olması

Kan basıncı	> 130/85 mmHg olması ya da kan basıncı düşürücü tedavi alıyor olması
Açlık Kan Şekeri	> 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği nedeni ile tedavi alıyor olması

2.1.6.2 Dislipidemi

Enerji homeostazının bozulması durumunda yağ dokuyu oluşturan adipositlerde boyut olarak büyüme (hipertrofi), sonrasında sayıca artma (hiperplazi) meydana gelir. Yağ asidinin adipositler içinde triaçilgliserol olarak depolanmasının, yağ asidi toksisitesine karşı koruduğu düşünülmektedir. Serbest yağ asitleri damar sistemi ve tüm vücutta oksidatif strese neden olur. Obezitede meydana gelen aşırı depolama sonucu olarak lipolizden aşırı yağ asitlerinin salınması görülür. Lipitler ve metabolitleri endoplazmik retikulum ve mitokondride oksidan stres oluşturduğundan, bu aşırı serbest yağ asitlerinin salınması lipotoksositeye neden olur (63). Obezlerde lipoprotein paneli değişken olmakla beraber genellikle TG, total kolesterol ve LDL kolesterol yüksek, HDL ise düşüktür (64).

2.1.6.3 Tip 2 Diyabetes Mellitus

Obezite ve T2DM arasında çok güçlü bir ilişki vardır. Yapılan araştırmalarda T2DM olgularının çoğunluğunun obez olduğu ortaya konmuştur. Türkiye’de 37 ilde 68 merkezde yapılan çalışmada T2DM hastalarında obezitenin %59 görüldüğü raporlanmıştır (65).

Vücutta artan lipotoksosite sonucu temizlenemeyen β lipoproteinler insülin reseptör disfonksiyonu ve beraberinde insüline dirençli durum, kompanse hepatik glukoneogenez ile hiperglisemiye neden olmaktadır. Serbest yağ asitleri ayrıca insülin ile uyarılan kas glikozunun kullanımını, β -hücresi insülininin salgılanmasını azaltarak β -hücresi tükenmesine neden olur hiperglisemiye daha fazla katkıda bulunur (66-68).

2.1.6.4 Hipertansiyon

Obezitenin hipertansiyona neden olduğu mekanizmalar hala araştırılmaktadır. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun obezite ile ilişkili hipertansiyonun

patogenezinde önemli bir işlevi olduğu düşünülmektedir. Diürez ve natriürezden oluşan arteriyel basınç kontrol mekanizması, obez bireylerde daha yüksek kan basıncı seviyelerine neden olur. Obezitenin erken evrelerinde, renal tübüler emilimde artış olur. Bu nedenle sodyum retansiyonu görülür. Hücre dışı sıvı hacmi artar. Plazma renin aktivitesi, anjiyotensinojen, anjiyotensin II ve aldosteron değerleri obezlerde önemli artış göstermektedir. İnsülin direnci ve inflamasyon, endotel disfonksiyonu hipertansiyona neden olabilir. Leptin ve diğer nöropeptitlerin obezite ile hipertansiyon gelişimi arasında ilişki vardır (2, 69). Obeziteye eşlik eden OSAS'ın da hipertansiyon gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir.

2.1.6.5 Kardiyovasküler Hastalıklar

Obezite bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olmasının yanında eşlik ettiği dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus gibi hastalıklar da kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Obezite, ateroskleroz ve semptomatik koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (70).

Obezitede meydana gelen insülin direnci aterojenik dislipidemiye de katkıda bulunur. Açığa çıkan serbest yağ asit miktarı çok yüksek dansiteli lipoprotein (VLDL) miktarında yükselmeye ve kolesterol ester transfer proteini ile HDL'den VLDL'ye değişimi artırarak HDL kolesterolü düşmesine neden olur. Adipoz dokuda inflamasyon için önemli sitokinler olan Hs-CRP, TNF- α ve IL-6 sentezlenebilir. Bu süreçler inflasmasyonu tetikler ve aterogenezin ilerlemesine önemli oranda katkıda bulunur (71).

Trandolapril Cardiac Evaluation” (TRACE) çalışmasında VKİ artışının dışında yağ dağılımının da kardiyovasküler hastalık gelişiminde riski etkilediği bildirilmiştir. Abdominal ve visseral yağ doku oranı fazla olan bireylerin kardiyovasküler hastalık riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (72).

Obezlerde kardiyovasküler hastalık mortalitesi verileri arasında çelişkili durum olduğu görülmüştür. Birçok çalışmada obezite ile kardiyovasküler hastalık arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiş olsa da birkaç çalışmada bu ilişkinin lineer değil, düşük kilolu kişilerde artmış risk ile U şeklinde olduğu bildirilmiştir. Erişkinlerden oluşan 1.46 milyon kişilik popülasyonda, hem fazla kilolu hem de

düşük kilolu bireylerde tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında artış görülmüş iken VKİ normal olanlarda bu oran en düşüktür (73). Normal kilo ile karşılaştırıldığında fazla kilo ve kilo kaybı ile karşılaştırıldığında kilo alımı, çeşitli kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda daha düşük kardiyovasküler ve genel mortalite riski ile ilişkilidir (74, 75).

2.1.6.6 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NAYKH, tüm dünyada tahmini prevalansı %20 olan yaygın bir durumdur (76). Artan obezite ve T2DM prevalansı ile dünya popülasyonda NAYKH klinik pratikte yaygın bir tanı haline gelmiştir. İnsülin direnci ve oksidatif stres NAYKH gelişiminde önemli bir rol oynar (77). NAYKH hastalarında karaciğerde sentezi artan inflamatuvar mediatörler arasında CRP, IL-6, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) bulunur (78-80) .

2.1.6.7 Polikistik Over Sendromu

PKOS ilk olarak Stein ve Leventhal tarafından, hirsutizm, akne ve obezitenin eşlik ettiği bir oligo-amenore ve polikistik over sendromu olarak tanımlanmıştır (81). Uygulanan tanı kriterlerine bağlı olarak %5-15 arasında görülme sıklığı ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (82).

Artan viseral yağ ile santral obezite, subkutan yağdan daha fazla metabolik risk taşır. Bir çalışmada vücut ağırlığının %5'inden fazlasının kaybının, kilo kaybı olmayanlar ile karşılaştırıldığında, oligomenoreli hastaların %82'sinde adet fonksiyonunda iyileşmeye neden olduğunu göstermiştir (83).

2.1.6.8 İnfertilite

Obezitenin görülme sıklığı ile infertilite görülme sıklığı artmıştır. Kadınlarda artan yağlanma ile, seks hormonu bağlayıcı globulinin (SHBG) hepatik sentezinde eşzamanlı bir azalma ile birlikte androjenlerin östrojenlere periferik aromatzasyonunda bir artış vardır. Bozulmuş folikülogenez ve foliküler atrezi görülür (84).

Erkeklerde obezitede adipositlerin aromataz enzim aktivitesinde artış görülür, bu da testosteronun estradiole periferik dönüşümünde artış ile sonuçlanır (85).

2.1.6.9 Obstruktif Uyku Apne Sendromu

OSAS; uyku sırasında hipoksi/reoksijenizasyon ile sonuçlanan parsiyel ya da tam üst solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir sendromdur. Obezite adipokinlerin akciğer üzerilerine etkileri, akciğer hacminde azalma ve hava yolunda yağ depolanmasının artışına neden olarak obstrüksiyon riskini arttırmaktadır (86). OSAS'lı bireylerde ghrelin düzeyi artar ve kilo artışı görülür. OSAS ve obezite arasında bir döngü meydana gelir (87).

2.1.6.10 Osteoartrit

Osteoartrit; eklem dejenerasyonunun neden olduğu eklem ağrısı ve disfonksiyonu ile karakterize klinik sendromudur (88). Obezite mekanik olarak osteoartrit için bir risk faktörü olmasının yanı sıra inflamatuvar süreç nedeni ile de hastalık gelişimine neden olmaktadır (89).

2.1.6.11 Gastrointestinal Hastalık

Yüksek VKİ daha önce yapılan bir çok çalışmada GÖRH için risk faktörü olarak belirtilmiştir (90). Bunun nedenleri arasında nedenler arasında yüksek karın içi basıncı, alt özofagus sfinkterinin gevşemesi ve hiatus fıtığı sayılabilir (91).

Obezitede karaciğerde artmış kolesterol salgısı olur (92). Artmış kolesterol ile beraber safra taşı görülme sıklığı obez bireylerde artar. Safra kesesi motilitesinin azalması obezitede safra taşının oluşmasının erken evrelerinde rol oynar (93). Hızlı kilo verilmesi sırasında da safra taşı oluşumunda artış görülmektedir. Kilo kaybı sonrasında safra taşı oluşumunun altında yatan önerilen mekanizmalar, azalan kalori alımına bağlı safra stazını, artan kolesterol mobilizasyonuna bağlı olarak artan biliyer kolesterol doygunluğunu ve safra glikoprotein konsantrasyonlarındaki değişikliktir (94).

Obez bireylerde safra kesesi taşı gelişimi sonucu buna bağlı pankreatit sıklığında artış görülür. Hipertrigliseridemiye ikincil görülen pankreatit prevalansı da obez bireylerde yüksektir. Obezitenin neden olduğu inflamasyon da pankreatit riskini artırır (95).

2.1.6.12 Kanser

Kanser ile obezite arasındaki ilişki multifaktöriyeldir. IGF-1 yolağı, adipokinler ve seks steroidlerin kanser gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir (95). 2007 Dünya

Kanser Araştırma Fonu verilerine göre erkeklerde VKİ artışı ile özefagus adenokarsinomu, tiroid kanseri, böbrek kanseri ve kolon kanseri; kadınlarda endometrium kanseri, safra kesesi kanseri, böbrek kanseri ve özefagus kanseri arasında güçlü ilişki olduğu raporlanmıştır (96).

2.1.7 Obezite Tedavisi

Obezite oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle önlenmeli ve tedavi edilmelidir. Beslenme tedavisi, davranış değişikliği tedavisi, fiziksel aktivitenin artırılması, ilaç tedavisi ve cerrahi girişimler obezite tedavide uygulanan yöntemlerdir (97).

2.1.7.1 Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisinin düzenlenmesi o, bezite yönetiminde önemli yer tutar. Yaş, cinsiyet, fizyolojik durum ve günlük yaşam biçimine uygun enerji alımı planlanmalıdır. Günlük enerji ihtiyacının yaklaşık olarak %12-15'i protein, %25-30'u yağlardan, %55-60'ı karbonhidratlardan karşılanmalıdır. Su tüketimi artırılmalı, tuz tüketimi azaltılmalı, sebze ve meyve tüketiminin artırılması eğer alkol alınıyorsa enerjisinin hesaplanıp günlük gereksinimden çıkarılması gerekir (26).

2.1.7.2 Egzersiz

Düzenli egzersiz programı, insülin duyarlılığını ve glisemik kontrolü iyileştirir; kas kütlesini, gücünü ve dayanıklılığını artırır; kemik yoğunluğu, osteoartritik semptomlar, hipertansiyon ve lipid profilleri üzerinde olumlu etkileri vardır (98). Hem aerobik hem de direnç egzersizi faydalıdır. Haftada en az 150 dakika aerobik egzersiz ve haftada en az 2 seans direnç egzersizi önerilir (99).

2.1.7.3 Bilişsel Davranışçı Terapi

Obezite için davranışsal terapinin davranışsal hedefleri, yemeyi azaltmak ve aktiviteyi arttırmaktır. Obezite için aşamalı tedavi yaklaşımında, farmakoterapi ile ilgili bir sorun yaşayan hastalarda, kilo vermeyi sürdürebilen kişiler için, uzun vadeli başarı için ihtiyaç duyulan sosyal ve terapötik desteği sağlamak için davranışsal terapi programından faydalanılabilir (100).

2.1.7.4 Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliklerine farmakoterapinin eklenmesi, daha fazla kilo verme ve kilo kaybının sürdürülmesine yardımcı olur. İlaçlar, endikasyonlarına ve

kısıtlamalarına göre kullanılmalıdır. Ülkemizde kabul gören ilaç başlanma endikasyonları Tablo 2.6’da gösterilmiştir.

Tablo 2. 6. Obezitede farmakolojik tedavi endikasyonları(26)

1. BKİ ≥ 30 kg/m ² olup, diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanmayan olgular.
2. BKİ 27-29,9 kg/m ² düzeyinde olup, komorbiditeleri (Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi vb.) olan hastalar.

Güncel tedavide ülkemizde obezite tedavisinde kullanım onayı olan ilaçlar orlistat ve liraglutidtir.

Orlistat; selektif pankreatik lipaz inhibitörüdür. Direkt olarak iştah üzerine etkisi yoktur. İntestinal yağ emilimini azaltır. Yağda eriyen vitaminlerde (A, D, E, K vitaminleri) azalmaya neden olabileceği için multivitamin desteği önerilebilir. Kolonda fazla yağ bulunmasının kolorektal kanser gelişimine neden olabileceği düşünülmüşse de yapılan çalışmalarda anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (101). Günde 3 defa 120 mg oral olmak üzere gıdalarla birlikte alınmaktadır. Yağlı dışkılama, gaita inkontinansı, şişkinlik gibi gastrointestinal yan etkileri sık görülür.

Liraglutid; dipeptidil peptidaza dayanıklı glukagon benzeri peptid 1 reseptör (GLP-1) agonistidir. Glukoz bağımlı insülin salınımını uyarır, glukagon yanıtı baskılanır ve gastrik boşalma yavaşlar. Bunun sonucu olarak iştah baskılanır. Tedaviye 0,6 mg/gün subkutan enjeksiyon olarak başlanıp yan etki gelişmesine göre 3 mg/gün’e kadar artırılması önerilir. Bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkiler sık görülür. Akut pankreatit geçirme ve ailede medüller tiroid kanser öyküsü olanlarda kullanımı önerilmez (102).

2.1.7.5 Cerrahi Tedavi

Obezite, neden psikososyal sorunlar ve ek hastalıkların tedavisi için yüksek mali getirisinden dolayı mücadele edilmesi gereken bir hastalıktır. Yaşam tarzı değişikliği, diyet ve farmakoterapi ile yeterli başarı sağlanamadığında hedeflenen kilo kaybına ulaşmak için cerrahi tedavi tercih edilebilir. Morbid obezitenin cerrahi

tedavisi bariyatrik cerrahi (BC) olarak adlandırılır (103). BC endikasyonları Tablo 2.7’de gösterilmiştir.

Tablo 2. 7. Bariyatrik cerrahi endikasyonları (26)

BKİ ≥ 40 kg/m ² olması (cerrahi tedavinin risk artışına neden olmaması gerekir, obezite ilişkili bir komorbidite olması şartı yoktur.)
BKİ ≥ 35 kg/m ² olması ve obezite ile ilişkili tip 2 DM, hipertansiyon dislipidemi, uyku-apne sendromu vb en az 1 komorbiditenin eşlik ediyor olması

Obezite cerrahisi besin alımını kısıtlayan, emilimi azaltan ya da her iki etkinin birlikte olduğu yöntemler şeklinde gruplandırılır. Tablo 2.8.’de en sık kullanılan obezite cerrahi yöntemleri gruplandırılmıştır (104).

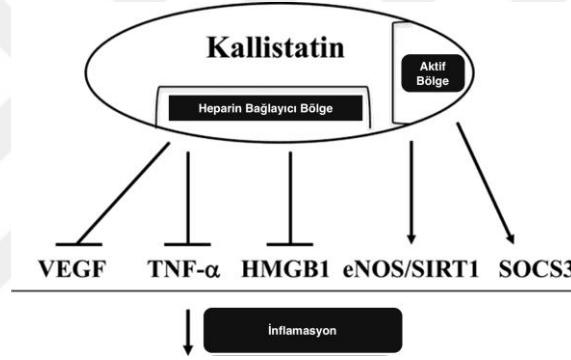
Tablo 2. 8. Obezite Cerrahi Yöntemleri (104)

Kısıtlayıcı (Restriktif)
Laparoscopic ayarlanabilir gastrik band (LAGB)
Sleeve gastrektomi(SG)
Vertikal band gastroplasti
Emilim Azaltan
Biliopankreatik diversiyon (BPD)
Jejunioileal bypass
Kombine Kısıtlayıcı ve Emilim Azaltan
Mini gastrik bypass
Roux-Y gastrik bypass
BPD ile beraber duodenal switch

2.2 KALLİSTATİN

Kallistatin, insan plazmasında tanımlanan serin protein ve kallikrein inhibitörüdür (105). Kallistatin öncelikli olarak karaciğerden, az miktarda kalp, böbrek, pankreas, damar endoteli ve retinada üretilir (9). eNOS seviyesi ve NO oluşumunu artırarak

vazodilatasyona; oksidatif stress, inflamasyon, fibrosis ve apoptozisin inhibisyonuna neden olur (10, 106). Kallistatin, karaciğerdeki ekspresyonu lipopolisakkaritin neden olduğu inflamasyona sekonder azalan negatif bir akut faz proteinidir (107). İnsan kallistatin geni (SERPINA4) kromozom 14q31-32.1 üzerinde bulunur ve insan kallistatin cDNA'sı, α 1-antitripsin, α 1-antikimotripsin ve protein C inhibitörü gibi diğer serpinlerle %44 ila %46 homoloji gösterir (108, 109). Kallistatinin 2 farklı bölümü vardır. Bunlar aktif bölge ve heparin bağlayıcı bölgedir (110-112) (Figür 1). Kallistatin, bu 2 farklı yapısal bölge aracılığıyla, çoklu genlerin ekspresyonunu düzenler ve farklı sinyal yollarının aktivasyonunu kontrol eder. Aktif bölge, doku kallikrein aktivitesini ve doku kallikrein/kinin aracılı süreçleri inhibe eder. eNOS salınımı ve aktivasyonunun arttırılması; ve SIRT1 ve SOCS3 salınımının uyarılmasına neden olur.



Figür 1. Kallistatin yapısal bölgeleri

Kallistatin, yapısal bölgeleri aracılığıyla, VEGF, TNF- α ve HMGB1 aracılı etkileri antagonize ederek anti-inflamatuar etkiler gösterir (7).

Kallistatin, heparin bağlama bölgesi aracılığıyla, heparan sülfat proteoglikanları ile etkileşime girerek VEGF aracılı anjiyogenez ve vasküler permeabilite artışı; TNF- α ile indüklenen nükleer faktör (NF)- κ B aktivasyonu, inflamasyon, oksidatif stres ve apoptoz; HMGB1 kaynaklı inflamasyon; TGF- β ile indüklenen fibroz ve endotelial-mezenkimal geçiş; Wnt aracılı kanser hücresi çoğalması, göçü ve istilası; ve epidermal büyüme faktörü aracılı kanser hücresi göçünü inhibe eder.

Böylece kallistatin, doku kallikrein ile ilgisi olmayan çok sayıda sinyal yolunu da düzenler. Bunlara ek olarak kan basıncı, anjiyogenez, inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz, fibroz ve kanser gelişimi gibi çok çeşitli biyolojik aktivitelerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (7). Kallistatin ile ilgili bir çok hayvan

çalışması bulunmaktadır. Wang ve arkadaşlarının artritli rat modelinde adenovirus aracılığı ile gerçekleştirdikleri kallistatin gen tedavisinin artriti önlemede profilaktik bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (113). Chao ve arkadaşlarının kallistatinin miyokardiyal iskemi-reperfüzyondaki rolünü göstermek için yaptıkları hayvan çalışmasında artan oksidatif stres ile birlikte iskemik organ hasarı olan hayvan modellerinde dolaşımdaki kallistatin düzeylerinin belirgin şekilde azaldığını; kallistatinin antiinflamatuvar etkiliği gösterilmiştir (10). Chen ve arkadaşlarının hipertansif ratlar ile adenovirus aracılı kallistatin gen tedavisi sistolik kan basıncında azalmaya neden olmuş böylelikle kallistatinin vazodilasyondaki etkisi vurgulanmıştır (114). El-Asrar ve arkadaşlarının tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ve kallistatin düzeyini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada KMIK ve kallistatinin korele olduğu; erken evrede vasküler komplikasyon gelişme riskini değerlendirmede kallistatinin kullanımının umut vaad ettiği gösterilmiştir (22). Kallistatinin sağlıklı Afrikan Amerikan adolesanlarda yağlanma ve kardiyometabolik risk ile ilişkisini ortaya koymak için yapılan çalışmada adiponectin ve HDL ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüş (12). Frühbeck ve arkadaşlarının obez hastalarda yağ dokusu kaynaklı oksidatif stress ve inflamasyona karşı kallistatinin koruyucu rolünü göstermek için yaptıkları çalışmada gastrik bypass sonrası kallistatin seviyelerinin anlamlı miktarda arttığı; bu nedenle kallistatinin obezite ilişkili komorbitelerde biyomarker olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (4).

2.3 KAROTİS MEDİA İNTİMA KALINLIĞI

Karotis intima-media kalınlığı (KIMK), ateroskleroz riskinin ve prognozun değerlendirilmesi için basit, invazif olmayan, duyarlı bir tarama aracıdır (115). Hasta supin pozisyonda boyun hiperekstansiyonda iken ana karotis arter bulbustan 2 cm daha proksimal uzunlukta posterior duvardan ultrasonografik ölçüm yapılır. Ölçüm yapan hekime göre değişkenlik göstermesi dezavantajdır. Artan KIMK, daha yüksek koroner arter hastalığı prevalansı ile ilişkilidir ve miyokard enfarktüsü ve inmenin gelecekteki gelişimi ile ilişkilidir (22, 116). Kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olduğu öngörülen hastalarda KMIK ölçümünün kullanılması sınıflandırmada değerlidir (117). Literatür incelendiğinde obez hasta grupları ile yapılan çalışmalarda KIMK ve vücut kitle indeksi arasında ilişki olduğu saptanmıştır (118, 119).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Çalışmamıza Mart 2021 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran VKİ> 30 olan hastalar ve kontrol grubu olarak polikliniğe rutin kontrol için başvuran VKİ 20-25 olan sağlıklı bireyler alındı. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'nun 17/02/2021 tarihli ve 70 sayılı onayı ile çalışma gerçekleştirildi ve Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2021.08.30.1526 numaralı proje ile desteklendi.

Çalışmaya >18 yaş hastalar dahil edildi. Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan hastaların VKİ oranı hesaplandı. VKİ>30 olan hastalar vaka grubu; VKİ 20-25 arası olan hastalar kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm hastaların anamnezleri, antropometrik ölçümleri, KMIK sonuçları ve laboratuvar bulguları oluşturulan tez formuna not edildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Anamnezde hastaların yaşı, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sigara kullanımı, alkol kullanımı, egzersiz durumu, sorgulandı.

Karotis media intima kalınlığı ultrasonografik ölçümler ile değerlendirildi.

3.2 Antropometrik Ölçümler

Hastaların boy, kilo, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Hastaların boyları ayakkabısız olarak stadiometre ile santimetre biriminde ölçüldü. Ağırlık ölçümü ayakkabı ve çorapsız, günlük kıyafetlerle ve aç karna TANITA marka cihaz ile ölçüldü. Hastaların yağ ve kas kütleleri, yağ ve kas kütlelerinin vücut ağırlığına göre yüzdeleri ve bazal metabolizma hızları (kcal) kaydedildi. Bel çevresi, mezura ile umbilikus ve her iki iliak kemik üst kısmından beli çevreleyerek, göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre baz alınarak ölçüldü. Kalça çevresi mezura ile kalçanın en geniş çevresi ölçülerek değerlendirildi. Tüm hastalarda

kilonun boy uzunluğunun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

3.3 Dışlama Kriterleri

Son altı ayda dökümente edilmiş akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, malignite öyküsü, akut aktif infeksiyon öyküsü, kronik karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4 Biyokimyasal Testler

Tüm katılımcılardan sabah 8-10 saat açlık sonrası pıhtı aktivatörü içeren jel separatörlü kuru sarı kapaklı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK), 9:1 oranında sodyum sitrat içeren mavi kapaklı koagülasyon tüplerine (VACUETTE TUBE, Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Avusturya) ve K2-EDTA içeren mor kapaklı tam kan sayımı tüplerine (BD Vacutainer K2E 5.4 mg Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK) venöz kan örnekleri alındı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar pıhtılaşma tamamlanıncaya kadar oda ısısında bekletildi. Koagülasyon tüplerine alınan kan örnekleri ve pıhtılaşma süreci tamamlanan biyokimya tüplerindeki kan örnekleri BAİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında $1500 \times g$ 'de, 10 dakika santrifüj edilerek biyokimya tüplerinden serumları ve koagülasyon tüplerinden plazmaları ayrıldı. Elde edilen serumlardan albümin (g/L), AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L), üre (mg/dl), kreatin (mg/dl), glukoz (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), trigliserit (mg/dl), total kolesterol (mg/dl), VLDL (mg/dL), düzeyleri Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe; insülin (mIU/L) ve TSH (mIU/L) ise Architect i2000SR (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe ölçüldü. GFR (ml/dk) düzeyleri CKD-EPI formülüne göre ve HOMA-IR düzeyleri $\text{Glukoz} \times \text{Insülin} / 405$ formülü ile hesaplandı. Plazma örneklerinden Sysmex CS-2500 (Sysmex, Kobe, Japan) koagülasyon otoanalizörü kullanılarak Fibrinojen (mg/dL) testi çalışıldı. Tam kan örneklerinden Sysmex XN-1000 (Sysmex, Kobe, Japan) otomatik tam kan sayım cihazı kullanılarak tam kan sayımı ve Lifotronic – H9 Hemoglobin Analizörü (Lifotronic Technology Co., Ltd, Shenzen, Çin) HPLC otoanalizörü ile HbA1C (%) düzeyleri belirlendi.

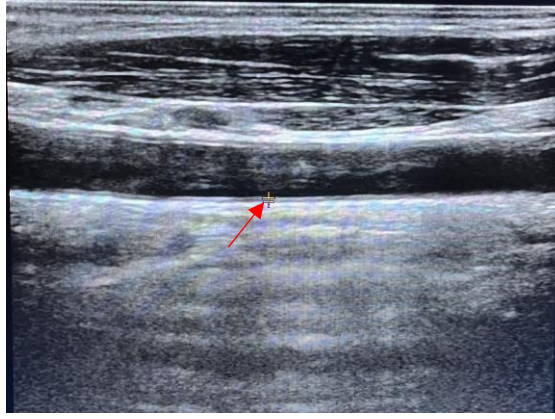
Eş zamanlı alınan venöz örneklerden kallistatin ve Hs-CRP düzeyleri çalışılmak üzere alikotlanan serumlar, -80° C’de dondurucuda (HERA Freeze, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) saklandı. Çalışma günü serum örnekleri çözündürüldükten sonra ticari olarak mümkün ELISA kitleri ile Kallistatin (Human Kallistatin/Serpina4 PicoKine ELISA Kit, Boster Biological Technology (Catalog number:EK0836, Lot No:4861454910), Pleasanton, CA, ABD) ve Hs-CRP (C-Reactive Protein HS ELISA Kit, DRG Instruments GmbH, Marburg, Almanya (Catalog number:EIA-3954, Lot No:RN-61078)) düzeyleri üreticinin talimatları izlenerek Benchmark Plus Microplate Spectrophotometer (Bio-Rad Laboratories, Inc, Hercules, California, ABD) ELISA okuyucu kullanılarak belirlendi. Üreticinin sağladığı bilgilerde Kallistatin ELISA kitinin çalışma içi ve çalışmalar arası presizyon değerleri sırasıyla $\leq 5,8$ ve $\leq 6,2$ iken Hs-CRP ELISA kiti için sırasıyla $\leq 7,5$ ve $\leq 4,1$ idi. Kallistatin pg/ml olarak ve Hs-CRP mg/L olarak raporlandı.

3.5 Ultrasonografik Tetkikler

Hastaların karotis media intima kalınlığı supin pozisyonda boyun hiperekstansiyonda iken ana karotis arter bulbustan 2 cm daha proksimal uzunlukta posterior duvardan ölçüldü. Ölçümler sadece Hitachi, EZU-MT28-S1 (Hitachi Medical Corporation, Soto-Kanda, Chiyoda-ku Tokyo, Japonya) cihazı kullanılarak, Brightness modunda 13-6 MHz frekansında lineer transdüser ile 5 yıllık mesleki tecrübesi olan aynı radyoloji hekimi tarafından yapılan ultrasonografik olarak değerlendirildi (Figür 2 ve 3).



Figür 2. Karotis media-intima kalınlık ölçümü



Figür 3. Ultrasonografik olarak karotis media-intima kalınlık ölçümü

3.6 İstatistiksel Analiz

Obez hastalarda serum kallistatin düzeylerinin karotis media intima kalınlığı ve kardiyovasküler belirteçler arasındaki ilişkiyi saptamak için çeşitli istatistiksel testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum olarak, olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılımları Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirildi. Bağımsız iki gruptaki sayısal değerlerin karşılaştırılmasında normal dağılan değişkenler için Student T test kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Serum kallistatin ve karotis media intima kalınlık düzeyinin obeziteyi öngörmede bağımsız belirteç olup olmadığını göstermek için lojistik regresyon analizi yapıldı ve her bir öngörücü için olasılık oranı (OR), diğer değişkenlerin etkileri kontrol edilerek hesaplandı. Kallistatin ve karotis media intima kalınlığının obezite için anlamlı bir belirteç olup olmadığını göstermek için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi kullanıldı. Normal değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson'un korelasyon katsayısı, normal dağılmayan değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman'ın korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkilerini belirlemek için çok değişkenli lineer regresyon testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi ve analizler Statistical Package for Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Obezite Grubu ve Kontrol Grubunun Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza ek kronik hastalık ve ilaç kullanımı olmayan 86 hasta dahil edildi. Çalışma grupları 45 obez hasta ve 41 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olarak belirlendi. Obezite grubu 21 kadın ve 24 erkek; kontrol grubu 20 kadın ve 21 erkekten oluşmakta idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.845$) (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Obezite grubu ve kontrol grubunun cinsiyet verileri

Obezite (n=45)			Kontrol (n=41)		p
Kişi Sayısı / Oran (%)			Kişi Sayısı / Oran (%)		
Kadın	21	%24.4	20	%23.3	0.845
Erkek	24	%27.9	21	%24.4	

Pearson'ın ki-kare testi

Obezite grubunun yaş ortalaması $33,76 \pm 9,477$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 32.41 ± 7.90 yıl idi. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmedi ($p=0.600$).

Olguların antropometrik ölçümleri incelendiğinde gruplar arasında kilo, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (Tablo 4.2). VKİ, obezite grubunda 39.61 ± 6.08 kg/m², kontrol grubunda 22.68 ± 1.49 kg/m² idi. Obezite grubunda VKİ kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Bel ve kalça çevresi ölçümü obezite grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). Bel/ kalça oranı ve bel / boy oranı obezite grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi (sırası ile $p<0.001$ ve $p<0.001$).

Olguların ayrıntılı vücut analizinde yağ ağırlığı, yağ oranı, kas kütlesi, yağsız kas kütlesi ve bazal metabolizma hızı obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Yağ ağırlığı obezite grubunda

45.1 ± 12.72 kg, kontrol grubunda ise 13.42 ± 4.02 kg idi (p<0.001). Yağ oranı obezite grubunda %40.37 ± 7.26 kontrol grubunda 20.50 ± 7.14 idi (p<0.001). Kas ağırlığı obezite grubunda 62.85 ± 13.3 kg, kontrol grubunda 49.17 ± 10.89 kg idi (p<0.001). Yağsız kas ağırlığı ise obezite grubunda 66.12 ± 13.96 kg, kontrol grubunda 52.41 ± 10.26 kg idi (p<0.001). Obezite grubunda bazal metabolizma hızı 2009 ± 319 kkal, kontrol grubunda 1515.48 ± 190 kkal idi (p<0.001).

Obezite ve kontrol gruplarının sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Obezite grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p<0.001, p=0.026) (Tablo 4.2).

Olguların sigara, alkol kullanımı ve düzenli egzersiz alışkanlığı incelendiğinde gruplar arasında sigara kullanımının obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlemlendi. Sigara kullanımı obez grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0.012). Alkol kullanımı ve düzenli egzersiz yapma alışkanlığı açısından gruplar arası anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla p=0.625, p=0.629) (Tablo 4.3).

Tablo 4. 2. Obezite grubu ve kontrol grubunun klinik ve antropometrik verileri

	Obezite (n=45)		Kontrol (n=41)		p
	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	33.67 $\pm$ 9.47	33 (19-60)	32.41 $\pm$ 7.90	30 (22-55)	0.600*
Boy (cm)	167.60 $\pm$ 11.76	167 (143-189)	169.85 $\pm$ 9.29	169 (154-187)	0.330*
Kilo (kg)	111.25 $\pm$ 20.89	110.8 (71.80-146.50)	65.8 $\pm$ 9.69	64.2 (52.4-86.3)	<0.001*
VKİ (kg/m ²)	39.61 $\pm$ 6.08	39 (31.2-59.8)	22.68 $\pm$ 1.49	22.5 (20.1-24.9)	<0.001*
Bel çevresi (cm)	119.98 $\pm$ 14.31	121 (94-149)	83.78 $\pm$ 9.13	85 (65-101)	<0.001*
Kalça çevresi (cm)	126.18 $\pm$ 10.35	125 (109-150)	99.37 $\pm$ 5.16	100 (82-109)	<0.001*
Bel kalça oranı	0.94 $\pm$ 0.1	0.96 (0.69-1.16)	0.84 $\pm$ 0.08	0.86 (0.65-1)	<0.001*
Bel boy oranı	0.71 $\pm$ 0.07	0.71 (0.57-0.95)	0.48 $\pm$ 0.03	0.49 (0.39-0.55)	<0.001*
SKB (mmHg)	128.49 $\pm$ 15.03	130 (95-170)	110.83 $\pm$ 10.41	110 (87-130)	<0.001*
DKB (mmHg)	78.98 $\pm$ 12.38	80 (55-109)	73.78 $\pm$ 8.20	75 (57-94)	0.026*
Yağ ağırlığı (kg)	45.12 $\pm$ 12.72	44.90 (27.5-72.9)	13.42 $\pm$ 4.02	13.60 (5.9-24.1)	<0.001*
Yağ oranı (%)	40.37 $\pm$ 7.26	40.95 (26.80-57.22)	20.50 $\pm$ 7.14	20.14 (2.59-38.19)	<0.001*
Kas ağırlığı (kg)	62.85 $\pm$ 13.31	63.1 (39.90-91.30)	49.17 $\pm$ 10.89	49.3 (18.40-71.10)	<0.001*
Yağsız kas ağırlığı(kg)	66.12 $\pm$ 13.96	66.4 (42-96)	52.41 $\pm$ 10.26	51.9 (38.50-74.80)	<0.001*
BMH (kkal)	2009.48 $\pm$ 319	2015 (1485-3002)	1515.48 $\pm$ 190	1493 (1257-2180)	<0.001*

*Student t Test, *Mann Whitney U test, VKİ:vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı, BMH: Bazal metabolizma hızı

Tablo 4. 3. Obezite grubu ve kontrol grubunun sigara, alkol kullanımı ve egzersiz alışkanlığı verileri

	Obezite (n=45)		Kontrol (n=43)		P
	Kişi Sayısı / Oran (%)		Kişi Sayısı / Oran (%)		
Sigara içen	24	%27,9	11	%12,8	0.012
Sigara içmeyen	21	%24,4	30	%34,9	
Alkol Kullanan	5	%5,8	6	%7	0.625
Alkol Kullanmayan	40	%46,5	35	%40,7	
Düzenli Egzersiz Yapan	6	%7	7	%8,1	0.629
Düzenli Egzersiz Yapmayan	39	%45,3	34	%39,5	

Pearson'ın ki-kare testi

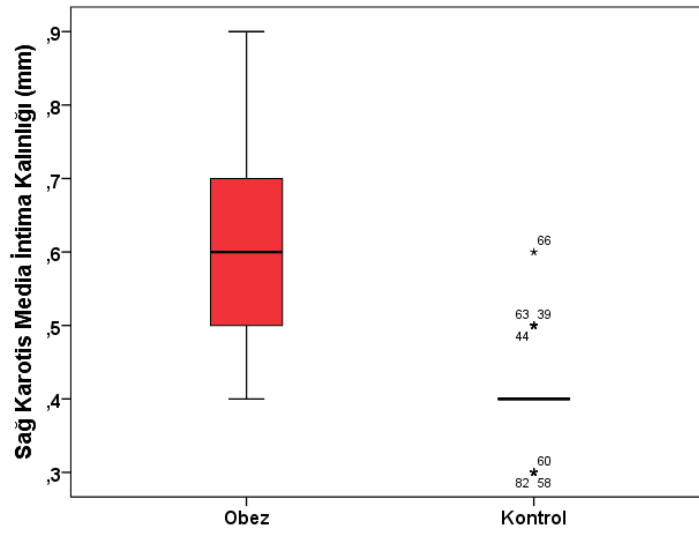
4.2 Obezite Grubu ve Kontrol Grubunun Karotis Media İntima Kalınlık Ölçümü Karşılaştırılması

Obezite grubundaki hastaların sağ karotis media intima kalınlık ölçümü 0.611 ± 0.143 mm, kontrol grubunun sağ karotis media intima kalınlık ölçümü 0.402 ± 0.06 mm idi (Şekil 4.1). Obezite grubundaki hastaların sol karotis media intima kalınlık ölçümü 0.629 ± 0.151 mm, kontrol grubunun sol karotis media intima kalınlık ölçümü 0.393 ± 0.056 mm idi (Şekil 4.2). Obezite grubunun sağ ve sol karotis media intima kalınlık ölçümü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (sırası ile $p < 0.001$, $p < 0.001$) (Tablo 4.4).

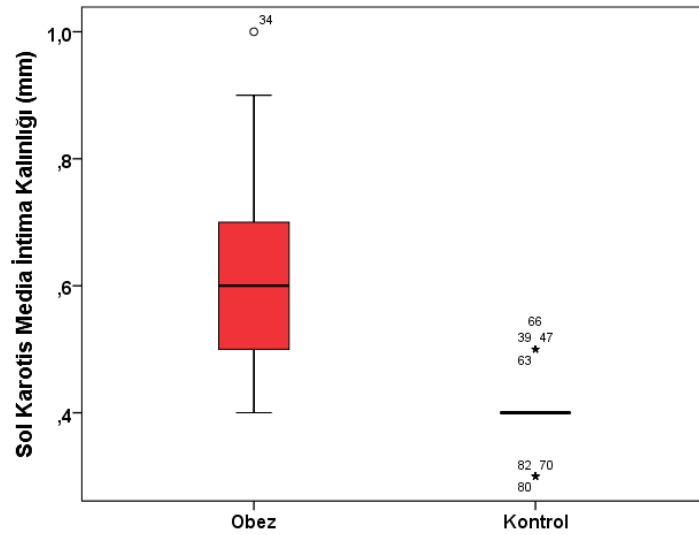
Tablo 4. 4. Obezite grubu ve kontrol grubunun karotis media intima kalınlık ölçümü sonuçlarının karşılaştırılması

	Obezite (n=45)		Kontrol (n=43)		p
	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	
Sağ KMIK (mm)	0.611 ± 0.143	0.6 (0.4-0.9)	0.402 ± 0.068	0.4 (0.3-0.6)	<0.001*
Sol KMIK (mm)	0.629 ± 0.151	0.6 (0.4-1)	0.393 ± 0.056	0.4 (0.3-0.5)	<0.001*

*Mann Whitney U test, KMIK: Karotis Media İntima Kalınlığı



Şekil 4. 1. Sağ karotis media intima kalınlık düzeyleri



Şekil 4. 2. Sol karotis media intima kalınlık düzeyleri

4.3 Obezite ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde hemogloblin düzeyi obezite grubunda 14.66 ± 1.58 mg/dL, kontrol grubunda 14.39 ± 1.74 mg/dL idi. Hemogram düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.459$). Beyaz küre sayısı düzeyi obezite grubunda 8.25 ± 1.82 mg/dL, kontrol grubunda 6.58 ± 1.52 mg/dL idi. Platelet sayısı düzeyi obezite

grubunda 296.7 ± 73.6 g/L, kontrol grubunda 255.21 ± 57.87 g/L idi. Beyaz küre sayısı ve platelet düzeyi obezite grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.015$). Albümin düzeyi obezite grubunda 43.8 ± 2.62 g/L, kontrol grubunda 45.9 ± 2.89 g/L idi. Albümin düzeyi obezite grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük idi ($p = 0.002$). TSH ($p = 0.497$), üre ($p = 0.624$), kreatinin ($p = 0.165$) ve glomerül filtrasyon hızı ($p = 0.322$) düzeyleri obezite grubunda ve kontrol grubunda benzerdi.

AST düzeyleri obezite grubunda ve kontrol grubunda benzerdi ($p = 0.379$). ALT düzeyi obezite grubunda 31.6 ± 21.8 U/L, kontrol grubunda 19 ± 11.67 U/L idi. GGT düzeyi obezite grubunda 32.82 ± 19.11 U/L, kontrol grubunda 22.75 ± 22.97 U/L idi. ALT ve GGT düzeyleri obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$). Gruplar arasında serum lipid profili değerlendirildiğinde LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p = 0.090$). VLDL düzeyi obezite grubunda 29.30 ± 11.8 mg/dl, kontrol grubunda 16.85 ± 7.66 mg/dl idi. Trigliserid düzeyi obezite grubunda 146.7 ± 59.5 mg/dl, kontrol grubunda 84.53 ± 38.18 mg/dl idi. VLDL ve trigliserid düzeyi düzeyleri obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). HDL düzeyi ise obezite grubunda 46.69 ± 11.6 mg/dl, kontrol grubunda 60.04 ± 17.1 mg/dl idi. HDL düzeyleri obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p < 0.001$). Total kolesterol düzeyi obezite grubunda 186.4 ± 34.6 mg/dl, kontrol grubunda 177.41 ± 29.27 mg/dl idi. Total kolesterol düzeyi obezite ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p = 0.173$).

Fibrinojen düzeyi obezite grubunda 371.6 ± 79.3 mg/dl, kontrol grubunda 260.39 ± 59.2 mg/dl idi (Şekil 4.1). Fibrinojen düzeyi obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Obezite grubu ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri

	Obezite (n=45)		Kontrol (n=41)		p
	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	
Hemoglobin (mg/dl)	14.66 $\pm$ 1.58	14.8 (11.2-18.1)	14.39 $\pm$ 1.74	14.7 (10.7-17.4)	0.459*
Beyaz Küre Sayısı (mg/dl)	8.25 $\pm$ 1.82	8.37 (5.07-13.54)	6.58 $\pm$ 1.52	6.44 (4.12-11.73)	<0.001*
Platelet (g/L)	296.7 $\pm$ 73.6	283 (199-495)	255.21 $\pm$ 57.87	249 (120-444)	0.015*
Albümin (g/L)	43.8 $\pm$ 2.62	44 (38-49)	45.9 $\pm$ 2.89	46 (41-53)	0.002*
TSH (μ g/L)	1.9 $\pm$ 1.2	1.74 (0.05-6.58)	1.73 $\pm$ 0.94	1.5 (0.44-4.87)	0.497*
AST (U/L)	24,17 $\pm$ 24,6	19 (11-180)	19.14 $\pm$ 5.65	18 (5-35)	0.379*
ALT (U/L)	31.6 $\pm$ 21.8	26 (9-124)	19 $\pm$ 11.67	17 (6-67)	<0.001*
GGT (U/L)	32.82 $\pm$ 19.11	26 (9-98)	22.75 $\pm$ 22.97	16 (8-141)	<0.001*
Üre (mg/dl)	25.6 $\pm$ 7.45	24 (15-49)	26.3 $\pm$ 6.52	26 (13-40)	0.624*
Kreatin (mg/dl)	0.79 $\pm$ 0.08	0.80 (0.65-0.97)	0.83 $\pm$ 0.14	0.85 (0.50-1.24)	0.165*
GFR (ml/dk)	109.7 $\pm$ 11.9	111.7 (65.3-126)	107.18 $\pm$ 11.5	108.2 (79.3-135.3)	0.322*
Glukoz (mg/dl)	96,9 $\pm$ 11,6	96 (73-121)	88.6 $\pm$ 8.9	88 (72-110)	<0.001*
HbA1C (μ g/dl)	5.45 $\pm$ 0.37	5.4 (4.9-6,4)	5,13 $\pm$ 0.31	5.1 (4.5- 5.8)	<0.001*
İnsulin	15.72 $\pm$ 6.88	15 (3.90-44.5)	6.93 $\pm$ 3.13	6.20 (1.70-15.80)	<0.001*
HOMA	3.81 $\pm$ 1.92	3.36 (0.77-12.09)	1.48 $\pm$ 0.7	1.36 (0.34-3.78)	<0.001*
LDL (mg/dl)	112.08 $\pm$ 34.1	110.3 (48 -177)	100.77 $\pm$ 26	98.5 (60-174)	0.090*
VLDL (mg/dl)	29.30 $\pm$ 11.8	27.4 (12.4-71.8)	16.85 $\pm$ 7.66	15 (6-39)	<0.001*
HDL (mg/dl)	46.69 $\pm$ 11.6	45.5 (28.9-79.3)	59.60 $\pm$ 14.85	59.8 (31.9-89.5)	<0.001*
TG (mg/dl)	146.7 $\pm$ 59.5	137 (62-359)	84.53 $\pm$ 38.18	75 (30-195)	<0.001*
Tkol (mg/dl)	186.4 $\pm$ 34.6	193 (119-247)	177.41 $\pm$ 29.27	169 (135-251)	0.173*
Fibrinojen (mg/dl)	371.6 $\pm$ 79.3	361 (154.9-571.60)	260.39 $\pm$ 59.2	254.4 (145-378)	<0.001*

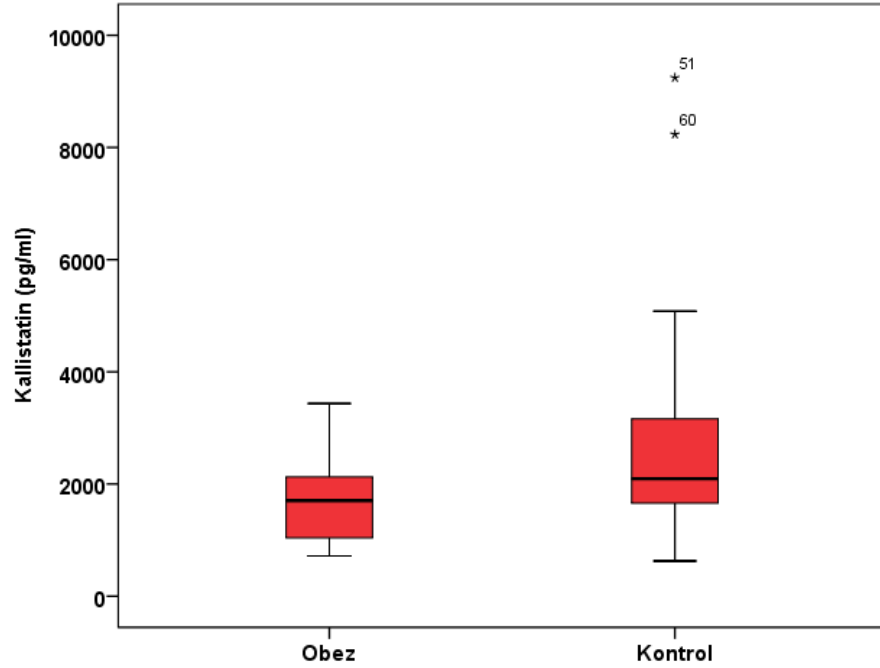
*Student t Test, *Mann Whitney U test, , AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HbA1C:Hemoglobin A1C, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, VLDL:Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein, TG:Trigliserid, Tkol: Total Kolesterol

Kallistatin düzeyi obezite grubunda 1744.04 ± 720.04 pg/ml, kontrol grubunda 2774.53 ± 1718.39 pg/ml idi (Şekil 4.3). Kallistatin düzeyi obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.001$). Hs-CRP düzeyi obezite grubunda 11.6 ± 8.3 mg/dl, kontrol grubunda 3.66 ± 3.44 mg/dl idi (Şekil 4.4). Hs-CRP düzeyi obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4.6).

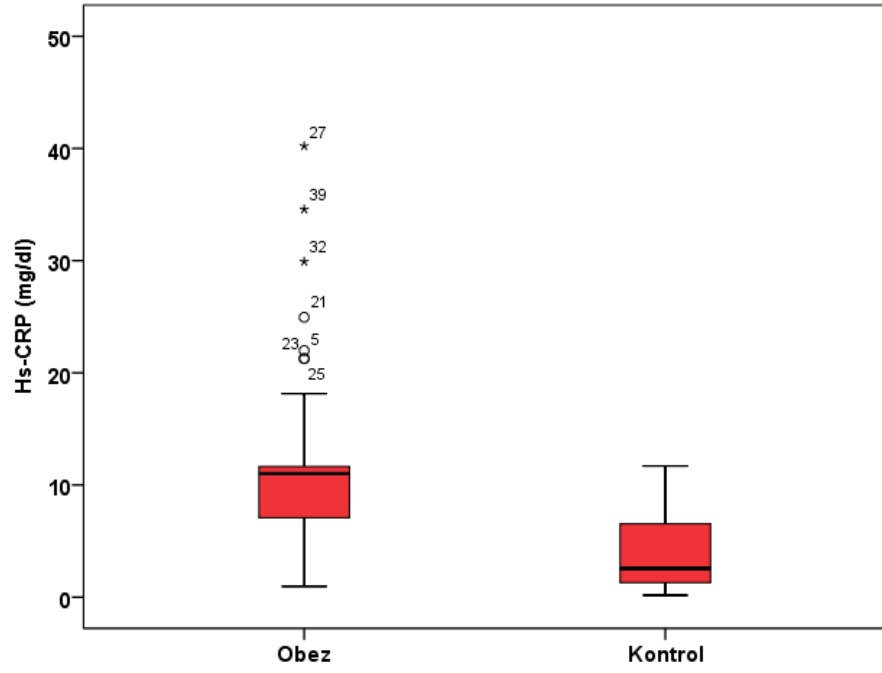
Tablo 4. 6. Obezite grubu ve kontrol grubunun Kallistatin ve Hs-CRP sonuçlarının karşılaştırılması

	Obezite (n=45)		Kontrol (n=41)		p
	Ort. $\pm$ SD	Median (25 th -75 th)	Ort. $\pm$ SD	Median (25 th -75 th)	
Kallistatin (Pg/ml)	1744.04 ± 720.04	1703.90 (1038.83-2176.22)	2774.53 ± 1718.39	2311.72 (1756.23-3373.53)	0.001*
Hs-CRP (mg/dl)	11.6 ± 8.3	11.02 (6.83-11.69)	3.66 ± 3.44	2.51 (1.16-5.26)	<0.001*

*Studen t Test ^Mann Whitney U test, Hs-crp: High Sensitive C-Reaktif Protein



Şekil 4. 3. Serum Kallistatin düzeyleri



Şekil 4. 4. Serum Hs-CRP düzeyleri

4.4 Sigara Kullanımın Kallistatin Düzeyleri ile İlişkisi

Çalışmamızda sigara kullanımında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olması nedeni ile sigara kullanımının kallistatin düzeyleri ile ilişkisi incelendi. Kallistatin düzeyi sigara içen grupta $2162,16 \pm 1445.63$, içmeyen grupta 2285.53 ± 1358.96 pg/ml idi. Gruplar arasında kallistatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.748$) (Tablo 4.7)

Tablo 4. 7 Sigara İçen ve İçmeyen Grubun Serum Kallistatin Düzeyleri

	Sigara İçen (n=35)		Sigara İçmeyen(n=51)		p
	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	
Kallistatin (pg/ml)	$2162,16 \pm 1445.63$	1980.19 (834.33-9244.25)	2285.53 ± 1358.96	2044.39 (718.18-8234.14)	0.748

Mann Whitney U test

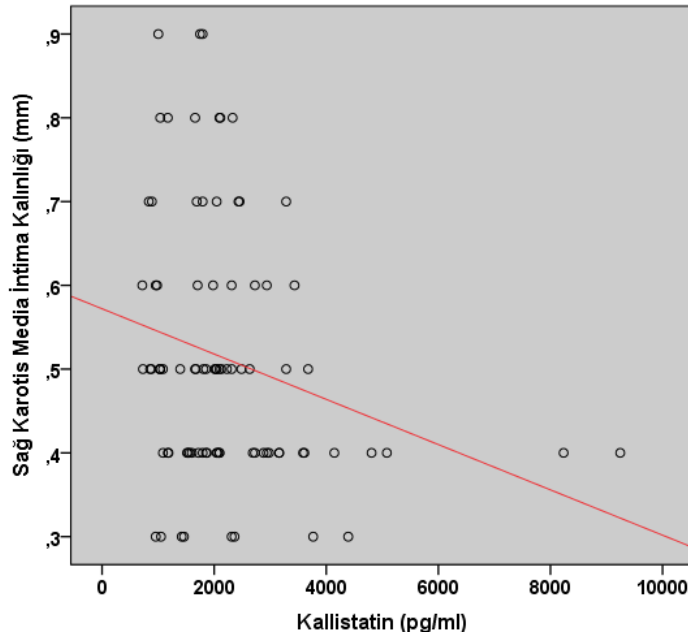
4.5 Serum Kallistatin Düzeylerinin Sağ ve Sol Karotis Media İntima Kalınlığı ile İkili Korelasyonu

Serum kallistatin düzeyinin sağ ve sol karotis media intima kalınlığı ile korelasyonu değerlendirildiğinde tüm çalışma grubunda kallistatin düzeyleri ile sağ karotis media intima kalınlığı ($\rho=-0.232$ $p=0.031$) ve sol karotis media intima kalınlığı ($\rho=-0.228$ $p=0.035$) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 4.8) (Şekil 4.5 ve Şekil 4.6).

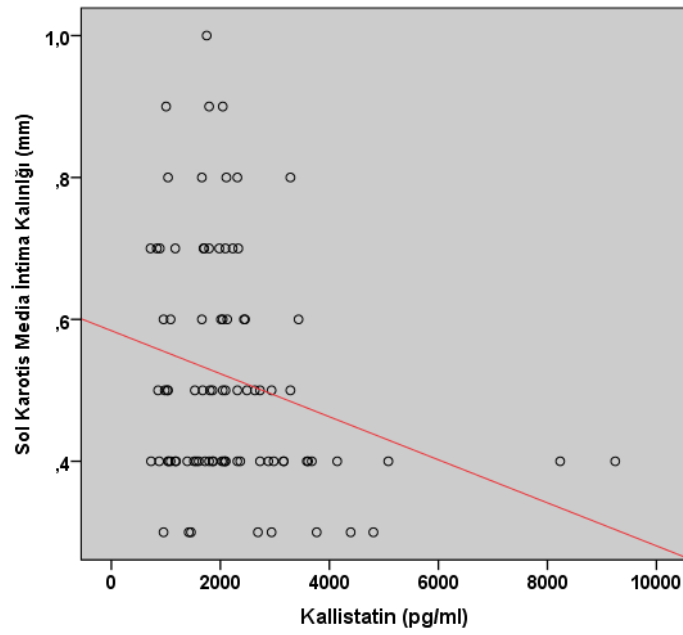
Tablo 4. 8. Serum Kallistatin düzeylerinin Sağ ve Sol Karotis Media İntima Kalınlığı ile korelasyon analizi

	Kallistatin	
	ρ	p
Sağ Karotis Media İntima Kalınlığı	-0.232	0.031
Sol Karotis Media İntima Kalınlığı	-0.228	0.035

Spearman korelasyon analizi



Şekil 4. 5. Sağ karotis media kalınlık düzeyinin serum kallistatin düzeyleri ile ilişkisi



Şekil 4. 6. Sol karotis media kalınlık düzeyinin serum kallistatin düzeyleri ile ilişkisi

4.6 Serum Kallistatin Düzeylerinin Klinik ve Biyokimyasal Parametreler ile İkili Korelasyonu

Serum kallistatin düzeyi ile kilo, bel çevresi, kalça çevresi, bel/boy oranı ve vücut kitle indeksi arasında negatif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $\rho=-0.346$ $p=0.001$, $\rho=-0.340$ $p=0.001$, $\rho=-0.350$ $p=0.001$, $\rho=-0.284$ $p=0.008$, $\rho=-0.296$ $p=0.006$). Ayrıntılı vücut analizi sonuçları ile korelasyonu incelendiğinde serum kallistatin düzeyinin yağ ağırlığı, yağ oranı, kas ağırlığı, yağsız kas ağırlığı ve bazal metabolizma hızı ölçümleri ile negatif korelasyonu saptandı (sırasıyla $\rho=-0.325$ $p=0.002$, $\rho=-0.274$ $p=0.011$, $\rho=-0.247$ $p=0.022$, $\rho=-0.250$ $p=0.020$ ve $\rho=-0.339$ $p=0.001$).

Serum kallistatin düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında negatif yönde korelasyon saptanırken diyastolik kan basıncı ile korelasyon saptanmadı ($\rho=-0.219$ $p=0.043$ ve $\rho=-0.033$ $p=0.762$).

Serum kallistatin düzeyi ile HOMA-IR ve insülin düzeyi arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($\rho=-0.257$ $p=0.017$ ve $\rho=-0.248$ $p=0.021$). Serum kallistatin düzeyi ile glukoz, LDL, HDL, VLDL, total kolesterol, trigliserid,

fibrinojen, Hs-CRP ve diğer biyokimyasal parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9. Kallistatin düzeylerinin klinik ve biyokimyasal veriler ile ikili korelasyonu

	Kallistatin	
	rho	p
Yaş (Yıl)	0.111	0.311
Boy (cm)	-0.116	0.290
Kilo (kg)	-0.346	0.001
VKİ (kg/m2)	-0.296	0.006
Bel çevresi (cm)	-0.340	0.001
Kalça çevresi (cm)	-0.350	0.001
Bel / Kalça oranı	-0.210	0.052
Bel / Boy oranı	-0.284	0.008
SKB (mm Hg)	-0.219	0.043
DKB (mm Hg)	-0.033	0.762
Hemoglobin (mg/dl)	-0.099	0.365
Beyaz Küre Sayısı (mg/dl)	-0.103	0.345
Platelet (g/L)	-0.058	0.597
TSH (mIU/L)	0.075	0.491
Albumin (g/L)	0.030	0.784
AST(U/L)	0.052	0.632
ALT (U/L)	-0.181	0.096
GGT ((µg/L)	-0.049	0.655
Üre (mg/dl)	0.111	0.307
Kreatinin (mg/dl)	-0.055	0.613
GFR (ml/dk)	-0.116	0.288
Glukoz (mg/dl)	-0.042	0.702
İnsülin (mIU/L)	-0.248	0.021
HOMA	-0.257	0.017
HbA1C (%)	-0.022	0.839
Fibrinojen (mg/dl)	-0.203	0.061
Hs-CRP (mg/dl)	0.003	0.980
LDL (mg/dl)	0.001	0.996
HDL (mg/dl)	0.053	0.628
VLDL (mg/dl)	-0.084	0.444
TG (mg/dl)	-0.081	0.460
Tkol (mg/dl)	0.008	0.938
Bazal Metabolizma Hızı(kcal)	-0.339	0.001
Yağ ağırlığı (kg)	-0.325	0.002
Yağ oranı (%)	-0.274	0.011
Kas ağırlığı (kg)	-0.247	0.022
Yağsız kas ağırlığı (kg)	-0.250	0.020

rho: Spearman Korelasyon Katsayısı, p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi, VKİ:vücut kitle indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HbA1C:Hemoglobin A1C, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, VLDL:Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein, TG:Trigliserid, Tkol: Total Kolesterol, Hs-CRP: Yüksek Sensitif C Reaktif Protein

4.7 Obezite Grubunu Belirlemede Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

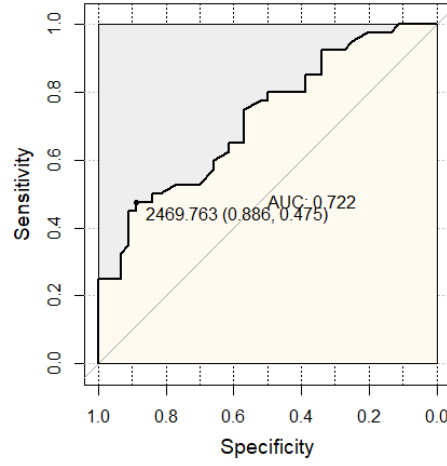
Obezite grubunun belirlenmesinde etkili faktörleri değerlendirmek için tek değişkenli analizlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi (enter metodu) yapıldı. Değişkenler olarak yaş, cinsiyet, kallistatin sol karotis media intima kalınlığı ve Hs-CRP değerleri kullanıldı. Sol KMIK ve sağ KMIK arasında yüksek korelasyon olması nedeni ile lojistik regresyon analizinde kullanılmak üzere sol KMIK seçildi. Serum kallistatin düzeylerindeki artışın obezite tanısı olasılığını azalttığı görüldü (OR:0.998, %95 G.A.: 0.995- 1.000, p=0.036). KMIK düzeyindeki artışın obezite tanısı olasılığını arttırdığı görüldü (OR:0.592, %95 G.A.: 0.412- 0.849, p=0.004). Hs-CRP artışı ile obezite tanısı olasılığının arttığı saptandı (OR: 1.728 %95 G.A.: 1.136-2.628, p=0.011) (Tablo 4.10).

Tablo 4. 10. Obezite grubunu belirlemede etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi

Değişkenler	OR	OR için %95 Güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Yaş	0.795	0.616	1.026	0.078
Cinsiyet	0.808	0.060	10.793	0.872
Kallistatin	0.998	0.995	1.000	0.036
KMIK (*100)	1.690	1.178	2.424	0.004
Hs-CRP	1.728	1.136	2.628	0.011

OR: Odds oranı. Modelin uyum iyiliği Hosmer-Lemeshow testinde 0,997'lik bir p değeri ile doğrulanmıştır. p<0.05 ,istatistiksel anlamlılık düzeyi, KMIK:karotis media intima kalınlığı, Hs-CRP: Yüksek Sensitif C Reaktif Protein

4.8 Serum Kallistatin Düzeylerinin Obezite Grubunu Belirlemedeki Etkisi

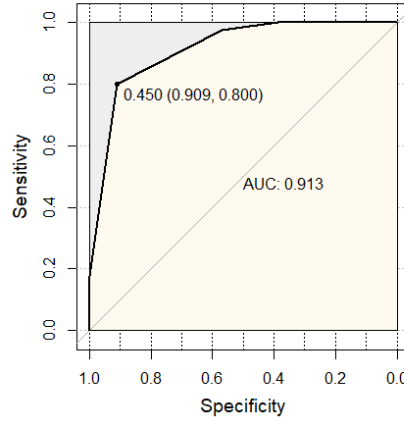


Şekil 4. 7. Kallistatin ile obezite tanısını ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi

(AUC: Accuracy) 0.722 (%95 G.A.: 0.562-0.805 p=0.003)

Kallistatin ölçümlerinin obezite tanısını ayırt etmede ne kadar etkili bir faktör olduğunu saptamak ve kallistatin için bir cut-off değeri belirlemek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi (Şekil 4.7). Kallistatin değerinin, obezite tanısını tahmini için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy) 0.722 (%95 G.A.: 0.562-0.805, p=0.003) olarak hesaplandı. Kallistatin için optimum cut-off değeri 2469.763 pg/ml olarak belirlendi (duyarlılık= %47.5, özgüllük= %88.6).

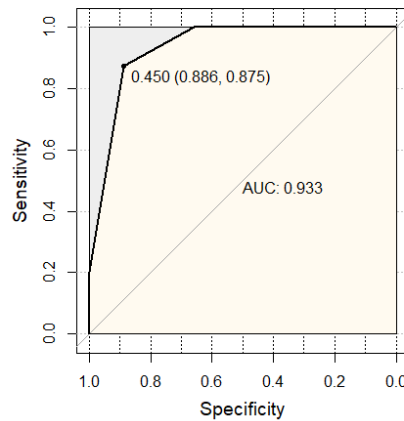
4.9 Sağ ve Sol Karotis Media İntima Kalınlık Ölçümünün Obezite Grubunu Belirlemedeki Etkisi



Şekil 4. 8. Sağ karotis media kalınlık düzeyinin obezite tanısını ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi

(AUC: Accuracy) 0.913 (%95 G.A.: 0.856-0.974 $p < 0.001$)

Sağ karotis media kalınlığı ölçümlerinin obezite tanısını ayırt etmede ne kadar etkili bir faktör olduğunu saptamak ve bir cut-off değeri belirlemek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi (Şekil 4.9.). Sağ karotis media kalınlığının, obezite tanısını tahmini için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy) 0.913 (%95 G.A.: 0.856-0.974 $p < 0.001$) olarak hesaplandı. Sağ karotis media kalınlığı için optimum cut-off değeri 0.450 mm olarak belirlendi (duyarlılık= %80, özgüllük= %90.9).



Şekil 4. 9. Sol karotis media kalınlık düzeyinin obezite tanısını ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi

(AUC: Accuracy) 0.933 (%95 G.A.: 0.881-0.986 $p < 0.001$)

Sol karotis media kalınlığı ölçümlerinin obezite tanısını ayırt etmede ne kadar etkili bir faktör olduğunu saptamak ve bir cut-off değeri belirlemek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi (Şekil 4.10.). Sol karotis media kalınlığının, obezite tanısını tahmini için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy (%95 G.A.: 0.881-0.986 $p<0.001$) olarak hesaplandı. Sol karotis media kalınlığı için optimum cut-off değeri 0.450 mm olarak belirlendi (duyarlılık= %87.5, özgüllük= %88.6).

4.10 Kallistatin Düzeylerinde Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi

Kallistatin düzeyini etkileyen faktörlerin incelenmesi için kallistatin düzeyi ile etkili olabileceği öngörülen değişkenler kullanılarak lineer regresyon analizi yapıldı. Kallistatin düzeyleri üzerinde etkili faktörlerin çok değişkenli lineer regresyon analizinde değişkenler yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve sol KMIK olarak belirlendi. KMIK artışının kallistatin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı görüldü (β :-2499.60, %95 G.A.: -4429.432- -569.888, $p=0.012$) (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11.Kallistatin düzeylerinde etkili faktörlerin çok değişkenli lineer regresyon analizi

Değişkenler	β	SH	β için %95 Güven aralığı		p değeri
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Cinsiyet	57.373	307.178	-553.815	668.561	0.852
Yaş	19.849	18.238	-16.438	56.137	0.280
KMIK	-2499.60	969.888	-4429.432	-569.888	0.012
Sigara Kullanımı	-19.196	315.948	-647.834	609.443	0.952

a.Dependent Variable:Kallistatin Adjusted R Square:0,101

β : Regresyon katsayısı (SH), Adjusted R Square:0,510 $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi, KMIK:Karotis Media İntima Kalınlığı

5. TARTIŞMA

Obezite bir çok morbiditeye yol açan, tedavisinde yeni yaklaşımlara ve kabul görmüş uluslararası konsensüse ihtiyaç duyan dünya çapında sağlığı tehdit eden bir tıbbi durumdur (120). Dünyadaki obez nüfusun hızla artması sonucu obezite global bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Obez bireyler kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok sağlık sorunu ile karşı karşıyadır. Obezitede mevcut olan inflamasyona bağlı komplikasyonlar mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Obezite tanısında en yaygın kullanılan parametre vücut kitle indeksi hesabıdır. İnflamasyon belirteçleri (CRP, Hs-CRP, IL-6 vb) obez hastaların takibinde komplikasyonları öngörmeye kullanılabilmektedir. Obezitenin pandemi olarak kabul edilmesine rağmen meydana gelecek komplikasyonları öngörmeye kullanılabilecek biyokimyasal bir belirteç olmaması güncel çalışmaların ilgi odağıdır.

Obez hastalarda serum kallistatin düzeyinin karotis media intima kalınlığı ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda obez hasta grubunda serum kallistatin düzeylerini kontrol grubuna göre düşük bulduk. Serum kallistatin düzeylerindeki azalmanın obezite tanısı olasılığını arttırdığını gördük. Kallistatin düzeyleri ile sağ ve sol karotis media intima kalınlıkları, kilo, bel çevresi, bel/boy oranı, vücut kitle indeksi, insülin, HOMA-IR düzeyleri arasında negatif korelasyon saptadık. Kallistatin düzeyleri ile LDL, VLDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, Hs-CRP ve fibrinojen arasında korelasyon olmadığını saptadık. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde karotis intima media intima kalınlığının kallistatin düzeyini belirleyen bağımsız bir faktör olduğunu tespit ettik.

Literatür gözden geçirildiğinde obez hastalarda serum kallistatin düzeylerinin incelendiği sadece üç insan çalışması olduğu göze çarpmaktadır. İlk çalışma Zhu ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, 318 sağlıklı Afrikan Amerika adolesanda yağlanma artışı ve kardiyometabolik riskin kallistatin ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya 14-19 yaş aralığında, bilinen akut veya kronik hastalık öyküsü ve ilaç kullanımı olmayan 318 hasta dahil edilmiş, serum kallistatin

düzeyleri ile yağ oranı, total kolesterol, LDL ve IL-6 düzeyleri arasında negatif korelasyon; adiponektin ve HDL düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Kallistatin düzeyleri ile boy, vki, bel çevresi, Hs-CRP, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamıza vaka grubu olarak erişkin obez ve kontrol grubu olarak normal kilolu hastalar dahil edildi ve serum kallistatin düzeyleri sağlıklı hastaların kallistatin düzeyleri ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda kardiyovasküler risk belirteci olarak karotis media intima kalınlığı ve serum Hs-CRP, LDL, VLDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, fibrinojen düzeyleri ölçüldü. Çalışmamızda Zhu ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde serum kallistatin düzeyleri ile yağ oranı arasında negatif korelasyon saptanırken Hs-CRP ile korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda kan örnekleri 8-12 saatlik açlık sonrası alınırken Zhu ve ark.larının çalışmasında tokluk durumunda alınmıştır. Bu durum her iki çalışma arasında lipid profili ve kallistatin ilişkisindeki farklılığın nedenlerinden biri olabilir. Çalışmamızda Zhu ve ark.larının çalışmasından farklı olarak kardiyovasküler risk belirteçlerinden karotis media intima kalınlığının kallistatin düzeyi ile ilişkisi incelendi ve arada negatif bir ilişki saptandı.

Literatürdeki obez hastalarda serum kallistatin düzeylerinin incelendiği ikinci çalışma Gateva ve ark.ları tarafından yapılmıştır. Çalışmaya 80 hasta dahil edilmiş olup hastalar normal glukoz toleranslı ve prediyabetik olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada kallistatin düzeylerinin normal glukoz toleransı ve prediyabetik durum ile ilişkisi araştırılmıştır. Gruplar arası yaş, kilo, VKİ, yağ oranı, bel ve kalça çevresi benzer olarak bildirilmiştir. Serum kallistatin seviyeleri prediyabetik olan hastalarda normal glukoz toleransı olanlara göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Serum kallistatin düzeyleri ile yaş, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, lipid profili ve insülin direnci ile korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda kallistatin düzeyleri ve HOMA-IR arasında negatif bir korelasyon saptadık. Çalışmamızda Gateva ve ark.larının çalışmasına benzer şekilde kallistatin düzeyleri ve lipid profili arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Literatürdeki obez hastalarda serum kallistatin düzeylerinin incelendiği üçüncü çalışma Frühbeck ve ark.ları tarafından yapılmıştır. 21 normal kilolu, 74

obez hastanın dahil edildiği çalışmada obez hastalar tip 2 diyabetes mellitus varlığına göre iki gruba ayrılmıştır. Obez grupta normal kilolu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde leptin, trigliserid, fibrinojen, CRP ve von Willebrand faktör gibi inflamatuvar belirteçlerde yükseklik ve HDL düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. Kallistatin düzeyi çalışmamız ile benzer şekilde obezite grubunda düşük olarak bildirilmiştir. Kallistatin ile HOMA-IR ve insülin arasında negatif korelasyon; QUICKİ (quantitative insulin-sensitivity check index) ve HDL kolesterol ile pozitif korelasyon gösterilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da kallistatin ile HOMA-IR ve insülin arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yazarlar ayrıca kallistatin ile CRP ve fibrinojen arasında negatif bir ilişki bildirilmişlerdir. Çalışmamızda ise kallistatin ile Hs-CRP ve fibrinojen arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Frühbeck ve ark.larının çalışmasındaki obezite grubundaki 27 hasta kilo kaybı için Roux-en-Y gastrik bypass cerrahisi geçirmiş, operasyondan 12 ay sonra serum kallistatin düzeylerinde preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında kallistatin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme bildirilmiştir. Ayrıca, roux-en-Y gastrik bypass operasyonu yapılan hastalardan operasyon sırasında alınan karaciğer biyopsilerinde kallistatin mRNA düzeyi çalışılmış; tip 2 diyabetes mellitus varlığının kallistatin mRNA düzeylerinde bir farklılığa neden olup olmadığı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı varlığında kallistatin gen ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu, ALT ile kallistatin arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiş ve kallistatinin NAYKH için yeni bir biyomarker olabileceği ileri sürülmüştür. Obezite hastalarından elde edilen yağ dokusunda mevcut olan inflamasyonu azaltmak için kallistatin tedavisi denenmiş; uygulama sonrası örneklerdeki IL-1B, IL-6, IL-8, monosit kemotaktik protein (CCL2) ve TNF mRNA ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma bildirilmiştir. Kallistatin tedavisi sonrası ADIPOQ ve KLF4 gibi antiinflamatuvar gen ekspresyonlarında da anlamlı artış görülmüştür ($p<0.05$). Çalışma kallistatin düzeylerinin kilo kaybı ile arttığının gösterilmesi bakımından literatürdeki ilk çalışmadır. Yazarlar kallistatinin kilo kaybı ile değişen düzeylerinden yola çıkarak obezite ile ilişkili komorbitelerde kallistatinin kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Literatürdeki serum kallistatin düzeylerinin karotis media intima kalınlığı ilişkisi farklı hasta gruplarında çalışmalara konu olmuştur. El-Asar ve ark.ları tarafından tip 1 diyabetes mellitus tanılı çocuk ve adölesanlarda mikrovasküler komplikasyonların belirteci olarak kallistatin ve karotis media kalınlığı ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya 60 tip 1 diyabetes mellitus tanılı çocuk veya adölesans, 30 sağlıklı çocuk veya adölesan dahil edilmiştir. Vaka grubu mikrovasküler komplikasyon varlığına göre eşit sayıda ikiye ayrılmıştır. Mikrovasküler komplikasyonu olan hastalarda kallistatin düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). ROC eğrisi analizinde tip 1 diyabetes mellitusta diyabetik komplikasyon ayrımı için kallistatin cutt-off değeri 6.1 ng/ml olarak belirlenmiş olup sensitivite %96.77, spesifite %93.75 ve AUC: 0.979 olarak bildirilmiştir. Karotis media intima kalınlığı diyabetik grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Serum kallistatin ve hastalık süresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık kan şekeri düzeyi, HbA1C, trigliserid düzeyi, total kolesterol düzeyi, Hs-CRP, üriner albümin kreatinin oranı, sağ ve sol karotis media intima kalınlığı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yazarlar tarafından Hs-CRP ve kallistatin arasındaki ilişkinin zayıf olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda Hs-CRP ile kallistatin arasında bir ilişki saptanmadı. Ayrıca obezite grubunda karotis media intima kalınlığı kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Ancak El-Asar ve ark.larının çalışmasının aksine kallistatin ile karotis media intima kalınlığı arasında negatif bir korelasyon saptandı.

Literatürdeki serum kallistatin düzeylerinin karotis media intima kalınlığı ile ilişkisini inceleyen diğer bir çalışma da Çalar ve ark.larının polikistik over sendromlu hasta grubunda yaptığı çalışmadır. 75 PKOS tanılı hasta ve 75 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada kallistatin düzeyleri PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, kallistatin düzeyleri ile Hs-CRP, TNF- α , insülin, HOMA-IR, serbest androjen indeksi ve karotis media intima kalınlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. VKİ, kan basıncı, açlık kan şekeri, HbA1C ile kallistatin arasında korelasyon gösterilememiştir. Çalışmamızda obezite grubunda serum kallistatin düzeyi kontrol grubuna göre düşük; karotis media intima kalınlığı ise kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Kallistatin ile karotis media intima kalınlığı arasında negatif korelasyon olduğu gösterildi. Kallistatin ile Hs-CRP arasında korelasyon saptanmadı.

Kallistatin ilk olarak 1992 yılında insan plazmasından ayrıştırılan bir serin proteaz inhibitiörüdür (6). Fonksiyonel iki birimi sayesinde birçok biyolojik fonksiyona sahiptir. İn vitro yapılan çalışmalarda kallistatinin birçok farklı etkisi gösterilmiştir. Chao ve ark.larının yaptığı çalışmada intravenöz olarak bolus verilen kallistatinin normal ve hipertansif ratlarda kan basıncı düşüşüne neden olduğu gösterilmiştir. Chen ve ark.larının yaptığı çalışmada ise portal ven yoluyla insan kallistatinin adenovirüs aracılı gen aktarımı, 4 hafta boyunca hipertansif sıçanlarda sistolik kan basıncında önemli ve sürekli bir azalma sağlamıştır (114). Bu çalışmalar ışığında kallistatin vazodilatör olarak kabul görmüştür.

Kallistatin anjiyogenez ve tümör progresyonunu da inhibe etmektedir. Miao ve ark.larının farelerde yaptığı çalışmada intramural tek kallistatin gen enjeksiyonunun meme kanseri ksentograftlarında tümör gelişimini önemli bir şekilde önlediği görülmüştür (121). Shiau ve ark.larının yaptığı in vitro çalışmada insan kallistatin taşıyan lentivirüsün sistemik enjeksiyonu sonrası azalmış anjiyogenez ve inflamasyon ile bağlantılı olarak akciğer kanser metastazını önemli ölçüde azalttığı ve ayrıca tümör taşıyan farelerin hayatta kalma süresinin arttığı gösterilmiştir (122).

Kallistatinin antiinflamatuvar özelliği literatürde birçok kez tartışılmıştır. Wang ve ark.larının artiritli rat modelinde yaptığı çalışma kallistatinin antiinflamatuvar etkisini vurgulamaktadır (113). Bu çalışmada adenovirüs aracılığı ile kallistatin geni artritli ratların sinoviyal sıvısına enjekte edilmiş, inflamasyondaki değişimi ölçmek için ayak bileği çevresi, eklem indeksi ve radyografik skor, TNF α and IL-1 β seviyeleri değerlendirilmiş; tedavi sonrası bu parametrelerde anlamlı gerileme olduğu belirtilmiştir. Kallistatinin anti anjiyogenez ve anti inflamatuvar aktiviteleri yoluyla artriti inhibe ettiği vurgulanmıştır. Chao ve ark.larının yaptığı diğer bir çalışmada kallistatinin miyokardiyal iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarı sonrası kardiyak fonksiyon üzerindeki etkisi ve mekanizmaları araştırılmıştır (10). Bir adenoviral vektör içindeki insan kallistatin geni, 30 dakikalık iskemi ve ardından 24 saatlik reperfüzyondan 4 gün önce lokal olarak sıçan kalbine verilmiştir. Kallistatin gen transferi, miyokard enfarktüsü boyutunu ve sol ventrikül diyastol sonu basıncını önemli ölçüde azaltmış ve kardiyak kontraktileteyi iyileştirmiştir.

Kallistatinin düzeylerinde düşüklük kardiyovasküler hastalıklar, sepsis, karaciğer hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve bazı kanser türlerinde saptanmıştır (5, 7, 123-125). Literatür dikkate alınarak yapılan hasta seçiminde hastaların bilinen ek kronik hastalık öyküsü olmamasına bu nedenle dikkat edildi. Çalışmamızda daha önce obez hasta grubunda kallistatin ile yapılan diğer çalışmalar ile benzer olarak kallistatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak bulundu. Kallistatin ile obezite arasındaki neden sonuç ilişkisi çok net olmamakla birlikte negatif akut faz reaktanı olan kallistatinin obezitenin neden olduğu inflamasyona ikincil azaldığı kabul görmektedir.

Literatür değerlendirildiğinde çalışmamız obez hastalar ile vücut kitle indeksi normal sağlıklı bireylerde serum kallistatin seviyelerinin karotis media intima ve kardiyovasküler belirteçlerle ilişkisinin incelendiği ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda karotis media intima kalınlığı literatürde daha önce Önal ve ark.larının obez çocuklarda yaptığı çalışma ile benzer olarak obezite grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (126). Çalışmamız, invitro ve deneysel modellerde anti inflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiş olan kallistatinin obezite hastalarında serum düzeylerindeki düşüklüğünü göstermesi açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızda obezite kallistatin ilişkisinde kallistatin için optimum cut-off değeri 2469.763 pg/ml olarak belirlendi (duyarlılık= %47.5, özgüllük = %88.6). Sağ karotis media kalınlığı için optimum cut-off değeri 0.450 mm olarak belirlendi (duyarlılık= %80, özgüllük= %90.9). Sol karotis media kalınlığı için optimum cut-off değeri 0.450 mm olarak belirlendi (duyarlılık= %87.5, özgüllük= %90.9). Karotis media intima kalınlığı ile kallistatin arasında tüm çalışma grubunda negatif bir ilişki gösterildi.

Çalışmamızda lipid profili değerlendirildiğinde obezite hastalarında VLDL ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken, HDL düzeyleri ise anlamlı şekilde düşük bulundu. Total kolesterol ve LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Kallistatin ve lipid profili arasındaki ilişkiye dair literatür bilgileri incelendiğinde kallistatin ve lipid profili ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır. Jenkins ve ark.larının tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalarda yaptığı çalışmada kallistatin ve total kolesterol, LDL, VLDL arasında korelasyon gösterilmiş iken, trigliserid ve HDL arasında

korelasyon saptanmamıştır (13). El-Asar ve ark.larının (22) tip 1 diyabetes mellitus tanıli çocuk ve adölesanslarda yaptığı çalışmada da kallistatin ile LDL, total kolesterol, trigliserid arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. Çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçlar çalışma tasarımlarındaki ve yaş, etnisite gibi hasta popülasyonundaki farklılıklardan, farklı ilaç kullanımlarından kaynaklanabiliyor olabilir. Gateva ve ark.larının (127) yaptığı bir çalışmada çalışmamızla benzer şekilde kallistatin ve lipid profili arasında korelasyon saptanmamıştır.

Obezite ile beraber insülin direnci ve beraberinde kompensatuar hiperinsülinemi prevalansında artış görülmektedir. Çalışmamızda obezite grubunda açlık kan şekeri, HbA1C, insülin, HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Ancak, sadece insülin ve HOMA-IR'nin kallistatin ile negatif ilişkili olduğu gösterildi. Literatür incelendiğinde Frühbeck ve ark.larının (4) çalışmasında da çalışmamız ile benzer olarak insülin ve HOMA-IR düzeyleri ile kallistatin arasında negatif ilişki saptanmıştır. Frühbeck ve ark.larının çalışmasında ek olarak QUICKİ değerleri ile kallistatin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtilmiştir. Gateva ve ark.larının (127) çalışmasında ise serum kallistatin seviyeleri prediyabetik obez hastalarda normal glukoz toleransı olan hastalardan daha yüksek saptanmış olup, insülin direnci varlığının serum kallistatin düzeylerini etkilemediği belirtilmiştir. Kallistatin seviyesindeki yüksekliğin nedeninin hiperglisemi olabileceği ileri sürülmüştür.

Literatürde obez hastalarda yüksek fibrinojen düzeyleri olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Birçok çalışmada serum fibrinojen düzeyinin kardiyovasküler riski göstermede etkili bir parametre olduğu; obezite ile pozitif korelasyon gösterdiği ve kilo kaybedildiğinde düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (4, 128). Koçak ve ark.larının 329 kişiyi dahil ettiği çalışmasında obez hastalarda yüksek fibrinojen düzeyleri saptanmıştır (129). Frühbeck ve ark.larının (4) çalışmasında da bizim çalışmamızla benzer şekilde obezite grubunda fibrinojen düzeyi kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda serum fibrinojen düzeyleri ile kallistatin düzeyleri arasında korelasyon gösterilemedi.

Hs-CRP obezite kaynaklı düşük dereceli inflamasyonu göstermekte kullanılan etkili bir belirteçtir (19). Hs-CRP çalışmamızda literatür ile benzer olarak

obezite grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Kallistatin ile Hs-CRP arasında bir ilişki saptanmadı. Zhu ve ark.larının (12) çalışmasında da çalışmamızla benzer olarak Hs-CRP ve kallistatin düzeyleri arasında korelasyon gösterilememiştir. El-Asar ve ark.larının (22) yaptığı çalışmasında ise Hs-CRP ve kallistatin arasında zayıf pozitif korelasyon gösterilmiştir.

Çalışmamıza hastaların sigara, alkol kullanımı ve egzersiz alışkanlıklarının sorgulanması kardiyovasküler risklerin belirlenmesinde daha objektif değerlendirmeyi mümkün kılmakta ve literatürdeki çalışmalara göre fark yaratmaktadır. Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında sigara kullanımının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermesi üzerine yapılan testlerde kallistatin düzeylerinde sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda kontrol ve obezite grubunun bel/boy oranı hesaplandığında karotis media intima kalınlığı ile pozitif; kallistatin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği görüldü. Literatürde abdominal obezite tayininde diğer parametrelere göre öne çıkmaya başlayan bu oranın kardiyovasküler riski ön görmede kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız da bunu desteklemektedir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı önemli faktörlerinden biri çalışmaya alınan olgu sayısının az olmasıdır. Diğer kısıtlayıcı bir faktör de çalışmanın kesitsel özelliğinden dolayı obez hastalarda kallistatin düzeylerindeki düşüklüğün ve karotis media intima kalınlığı ile ilişkisinin neden-sonuç ilişkisini açıklayamıyor olmasıdır. Çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması da diğer bir kısıtlayıcı faktör olarak görünmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda obezite hastalarında serum kallistatin düzeylerinin karotis media intima kalınlığı ve kardiyovasküler risk belirteçleri ile ilişkisini araştırdık. Sonuçta serum kallistatin düzeylerini obezite grubunda normal kilolu sağlıklı gruba göre düşük bulduk. Kallistatinin obezite tayininde bağımsız bir faktör olduğunu saptandık. Serum kallistatin düzeyleri ile karotis media intima kalınlığı arasında negatif korelasyon olduğunu gördük. Kallistatin düzeyleri ile kilo, bel çevresi, bel/boy oranı, vücut kitle indeksi, HOMA-IR, insülin düzeyleri, sistolik kan basıncı, yağ ağırlığı, yağ oranı, kas ağırlığı, yağsız kas ağırlığı ve bazal metabolizma hızı arasında negatif korelasyon olduğunu; VLDL, LDL, HDL, total kolesterol, fibrinojen ve Hs-CRP arasında ise korelasyon olmadığını saptadık. Karotis media-intima kalınlığının kallistatin düzeyini belirleyen bağımsız bir faktör olduğunu ve artışının serum kallistatin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı sonucuna ulaştık.

Çalışmamız oldukça sık karşılaşılan, beraberinde birçok komplikasyona sebep olan obezitenin serum kallistatin düzeyleri ile karotis media intima kalınlığı ve kardiyovasküler belirteçler ile ilişkisine dikkat çekmekte, bu konuda geniş kapsamlı in vitro ve in vivo daha fazla prospektif çalışma ihtiyacını ortaya koymaktadır. Bulduğumuz sonuçlar aşağıda ayrıntılı olarak maddeler halinde belirtilmiştir.

1. Çalışmaya toplamda 86 birey dahil edildi. Çalışma grupları 45 obez hasta ve 41 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olarak belirlendi. Obezite grubu 21 kadın ve 24 erkek; kontrol grubu 20 kadın ve 21 erkekten oluşmakta idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.845$).
2. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmedi ($p=0.600$).
3. Antropometrik ölçümler incelendiğinde gruplar arasında kilo, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel

- olarak anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$).
4. Ayrıntılı vücut analizinde yağ ağırlığı, yağ oranı, kas kütlesi, yağsız kas kütlesi ve bazal metabolizma hızı obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırası ile $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$).
 5. Obezite grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.026$).
 6. Sigara kullanımı obez grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.012$). Alkol kullanımı ve düzenli egzersiz yapma alışkanlığı açısından gruplar arası anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.625$, $p=0.629$).
 7. Obezite grubunun sağ ve sol karotis media intima kalınlık ölçümü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (sırası ile $p<0.001$, $p<0.001$).
 8. Hemogram düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.459$). Beyaz küre sayısı ve platelet düzeyi obezite grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.015$). Albümin düzeyi obezite grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük idi ($p=0.002$).
 9. TSH ($p=0.497$), üre ($p=0.624$), kreatinin ($p=0.165$), AST ($p=0.379$) ve glomerül filtrasyon hızı ($p=0.322$) düzeyleri obezite grubu ve kontrol grubunda benzerdi.
 10. ALT ve GGT düzeyleri obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$).
 11. Gruplar arasında serum lipid profili değerlendirildiğinde LDL ve total kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.090$ ve $p=0.173$). VLDL ve trigliserid düzeyleri obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). HDL düzeyleri obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.001$).
 12. Fibrinojen düzeyi obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$).

13. Kallistatin düzeyleri obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, Hs-CRP düzeyleri ise yüksek saptandı ($p=0.001$ ve $p<0.001$).
14. Sigara içen ve içmeyen gruplar arasında kallistatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.748$).
15. Serum kallistatin düzeyi ile sağ karotis media intima kalınlığı ($\rho=-0.232$ $p=0.031$) ve sol karotis media intima kalınlığı ($\rho=-0.228$ $p=0.035$) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.
16. Serum kallistatin düzeyi ile kilo, bel çevresi, kalça çevresi, bel/boy oranı ve vücut kitle indeksi arasında negatif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $\rho=-0.346$ $p=0.001$, $\rho=-0.340$ $p=0.001$, $\rho=-0.350$ $p=0.001$, $\rho=-0.284$ $p=0.008$, $\rho=-0.296$ $p=0.006$).
17. Ayrıntılı vücut analizi sonuçları ile serum kallistatin düzeylerinin korelasyonu incelendiğinde yağ ağırlığı, yağ oranı, kas ağırlığı, yağsız kas ağırlığı ve bazal metabolizma hızı ölçümleri ile kallistatin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $\rho=-0.325$ $p=0.002$, $\rho=-0.274$ $p=0.011$, $\rho=-0.247$ $p=0.022$, $\rho=-0.250$ $p=0.020$ ve $\rho=-0.339$ $p=0.001$).
18. Serum kallistatin düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında negatif yönde korelasyon saptanırken diyastolik kan basıncı ile korelasyon saptanmadı ($\rho=-0.219$ $p=0.043$ ve $\rho=-0.033$ $p=0.762$).
19. Serum kallistatin düzeyi ile HOMA-IR ve insülin düzeyi arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($\rho=-0.257$ $p=0.017$ ve $\rho=-0.248$ $p=0.021$). Serum kallistatin düzeyi ile glukoz, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, fibrinojen ve Hs-CRP arasında korelasyon saptanmadı.
20. Serum kallistatin düzeylerindeki artışın obezite tanısı olasılığını azalttığı görüldü (OR:0.998, %95 G.A.: 0.995- 1.000, $p=0.036$).
21. Karotis media intima kalınlık artışının obezite tanısı olasılığını arttırdığı görüldü (OR:0.592, %95 G.A.: 0.412- 0.849, $p=0.004$).
22. Hs-CRP artışı ile obezite tanısı olasılığının arttığı saptandı (OR: 1.728 %95 G.A.: 1.136-2.628, $p=0.011$).
23. Kallistatin değerinin, obezite tanısını tahmini için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy) 0.722 (%95 G.A.: 0.562-0.805, $p=0.003$) olarak hesaplandı. Kallistatin için optimum cut-off değeri 2469.763

pg/ml olarak belirlendi (duyarlılık (sensitivity) = %47.5, özgüllük (specificity) = %88.6).

24. Sağ karotis media kalınlığının, obezite tanısını tahmini için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy): 0.913 (%95 G.A.: 0.856-0.974 $p<0.001$) olarak hesaplandı. Sağ karotis media kalınlığı için optimum cut-off değeri 0.450 mm olarak belirlendi (duyarlılık (sensitivity) = %80, özgüllük (specificity) = %90.9).
25. Sol karotis media kalınlığının, obezite tanısını tahmini için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy): 0.933 (%95 G.A.: 0.881-0.986 $p<0.001$) olarak hesaplandı. Sol karotis media kalınlığı için optimum cut-off değeri 0.450 mm olarak belirlendi (duyarlılık (sensitivity) = %87.5, özgüllük (specificity) = %88.6).
26. Karotis media-intima kalınlığının kallistatin düzeyini belirlemede bağımsız bir faktör olduğu ve artışının kallistatin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı görüldü (β :-2499.60, %95 G.A.: -4429.432- -569.888, $p=0.012$).
27. Bel/boy oranı hesaplandığında karotis media intima kalınlığı ile arasında pozitif; kallistatin ile arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Rippe JM, Crossley S, Ringer R. Obesity as a chronic disease: modern medical and lifestyle management. *Journal of the American Dietetic Association*. 1998;98(10):S9-S15.
2. Bray GA. Medical consequences of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2583-9.
3. MENEKLİ T, FADİLOĞLU Ç, AYKAR FŞ. OBEZ BİREYLERDE DAVRANIŞ DEĞİŞİMİ: Transteoretik model yaklaşımı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*. 2019;7(1):39-57.
4. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Valentí V, Moncada R, et al. Novel protective role of kallistatin in obesity by limiting adipose tissue low grade inflammation and oxidative stress. *Metabolism*. 2018;87:123-35.
5. Lin W-C, Chen C-W, Huang Y-W, Chao L, Chao J, Lin Y-S, et al. Kallistatin protects against sepsis-related acute lung injury via inhibiting inflammation and apoptosis. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-16.
6. Zhou G, Chao L, Chao J. Kallistatin: a novel human tissue kallikrein inhibitor. Purification, characterization, and reactive center sequence. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(36):25873-80.
7. Chao J, Bledsoe G, Chao L. Protective role of kallistatin in vascular and organ injury. *Hypertension*. 2016;68(3):533-41.
8. Li P, Bledsoe G, Yang ZR, Fan H, Chao L, Chao J. Human kallistatin administration reduces organ injury and improves survival in a mouse model of polymicrobial sepsis. *Immunology*. 2014;142(2):216-26.
9. Shen B, Hagiwara M, Yao Y-Y, Chao L, Chao J. Salutary effect of kallistatin in salt-induced renal injury, inflammation, and fibrosis via antioxidative stress. *Hypertension*. 2008;51(5):1358-65.
10. Chao J, Yin H, Yao Y-Y, Shen B, Smith Jr RS, Chao L. Novel role of kallistatin in protection against myocardial ischemia-reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. *Human gene therapy*. 2006;17(12):1201-13.
11. Chao J, Stallone JN, Liang Y-M, Chen L-M, Wang D-Z, Chao L. Kallistatin is a potent new vasodilator. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(1):11-7.
12. Zhu H, Chao J, Kotak I, Guo D, Parikh SJ, Bhagatwala J, et al. Plasma kallistatin is associated with adiposity and cardiometabolic risk in apparently healthy African American adolescents. *Metabolism*. 2013;62(5):642-6.
13. Jenkins AJ, McBride JD, Januszewski AS, Karschimkus CS, Zhang B, O'Neal DN, et al. Increased serum kallistatin levels in type 1 diabetes patients with vascular complications. *Journal of angiogenesis research*. 2010;2(1):1-8.
14. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *International journal of obesity*. 2003;27(4):443-9.

15. Chao J, Guo Y, Li P, Chao L. Opposing effects of oxygen regulation on kallistatin expression: kallistatin as a novel mediator of oxygen-induced HIF-1-eNOS-NO pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017.
16. Kiliç T, Ural E, Öner G, Sahin T, Kiliç M, Yavuz S, et al. Akut koroner sendromlu hastalarda yüksek duyarlı C-reaktif proteinin uzun dönem prognozu belirlemede hangi kestirim değeri daha değerlidir?/Which cut-off value of high sensitivity C-reactive protein is more valuable for determining long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome? *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD*. 2009;9(4):280.
17. Kuoppamäki M, Salminen M, Vahlberg T, Irjala K, Kivelä S-L, Räihä I. High sensitive C-reactive protein (hsCRP), cardiovascular events and mortality in the aged: a prospective 9-year follow-up study. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;60(1):112-7.
18. Koçak A, Kutlu R, Çivi S, Kılınç İ. Obezitede insülin direnci ile leptin, interlökin-6, hs-CRP ve fibrinojen ilişkisi. *Turkish Journal of Biochemistry/Türk Biyokimya Dergisi*. 2014;39(3).
19. Tanyolaç S, Çıkım AS. Şişman Türk kadınlarında Hs-CRP düzeyleri ve kardiyovasküler risk göstergeleri. *Journal of Dialog in Endocrinology/Endokrinolide Diyalog Dergisi*. 2012;9(1).
20. Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2008;21(6):562-8.
21. Alan B, Hattapoglu S, Dusak A, Aktan A. Karotis intima-media kalınlığının koroner arter hastalık şiddetini belirleyen Gensini skoru ile ilişkisi/Relationship of intima-media thickness with Gensini score that determines the severity of coronary artery disease. *Dicle Tıp Dergisi*. 2015;42(4):501.
22. El-Asrar MA, Andrawes NG, Ismail EA, Salem SM. Kallistatin as a marker of microvascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to carotid intima media thickness. *Vascular medicine*. 2015;20(6):509-17.
23. Romieu I, Dossus L, Barquera S, Blottière HM, Franks PW, Gunter M, et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes & Control*. 2017;28(3):247-58.
24. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000.
25. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine*. 2006;23(5):469-80.
26. Derneği TEvM. Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. 8 ed. TEMD Obezite LM, Hipertansiyon Çalışma Grubu, editor. Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. ; 2019 2019. 113 p.
27. Samur G, Yıldız E. Obezite ve kardiyovasküler hastalıklar/hipertansiyon. Sağlık Bakanlığı Yayın. 2008.
28. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *International journal of endocrinology*. 2014;2014.
29. Brończyk-Puzoń A, Jagielski P, Kulik-Kupka K, Koszowska A, Nowak J, Zubelewicz-Szkodzińska B. Usefulness of a new anthropometric indicator: VAI (Visceral Adiposity Index) in the evaluation of metabolic and hormonal disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017;26(5).
30. Yosmaoğlu HB, Baltacı G, Derman O. Obez adolesanlarda vücut yağı ölçüm yöntemlerinin etkinliği. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*. 2010;21(3):125-31.
31. Völgyi E, Tylavsky FA, Lyytikäinen A, Suominen H, Alén M, Cheng S. Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age. *Obesity*. 2008;16(3):700-5.

32. Ugras S. Evaluating of altered hydration status on effectiveness of body composition analysis using bioelectric impedance analysis. *Libyan Journal of Medicine*. 2020;15(1):1741904.
33. Collaborators GO. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(1):13-27.
34. Johnson CL, Paulose-Ram R, Ogden CL, Carroll MD, Kruszan-Moran D, Dohrmann SM, et al. National health and nutrition examination survey. Analytic guidelines, 1999-2010. 2013.
35. Sanz-de-Galdeano A. The obesity epidemic in Europe. 2005.
36. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
37. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi*. 2002;11(1):1-16.
38. ONAT A, KELEŞ İ, SANSOY V, CEYHAN K, UYSAL Ö, ÇETİNKAYA A, et al. Rising obesity indices in 10-year follow-up of Turkish men and women: Body mass index independent predictor of coronary events among men. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2001;29(7):430-6.
39. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Physical therapy*. 2003;83(3):276-88.
40. Sheikh AB, Nasrullah A, Haq S, Akhtar A, Ghazanfar H, Nasir A, et al. The interplay of genetics and environmental factors in the development of obesity. *Cureus*. 2017;9(7).
41. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, Katzmarzyk PT, Earnest CP, Rodarte RQ, et al. Trends over 5 decades in US occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PloS one*. 2011;6(5):e19657.
42. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2):342-62.
43. Steelman GM, Westman EC. Obesity: Evaluation and treatment essentials: CRC Press; 2016.
44. Björntorp P. Neuroendocrine abnormalities in human obesity. *Metabolism*. 1995;44:38-41.
45. Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obesity Reviews*. 2010;11(10):709-21.
46. Huang Z, Huang L, Waters MJ, Chen C. Insulin and growth hormone balance: implications for obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020;31(9):642-54.
47. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2016;20(4):554.
48. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *European journal of endocrinology*. 2009;160(3):403.
49. Björntorp P, Rosmond R. Obesity and cortisol. *Nutrition*. 2000;16(10):924-36.
50. KILINÇ F, GÖZEL N. Obezite ve genetik. *Fırat Tıp Dergisi*. 2018;23:9-13.
51. Ichihara S, Yamada Y. Genetic factors for human obesity. *Cellular and molecular life sciences*. 2008;65(7):1086-98.
52. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. Obesity and appetite control. *Experimental diabetes research*. 2012;2012.

53. Frühbeck G, Jebb S, Prentice A. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clinical physiology*. 1998;18(5):399-419.
54. Little TJ, Feinle-Bisset C. Effects of dietary fat on appetite and energy intake in health and obesity—oral and gastrointestinal sensory contributions. *Physiology & behavior*. 2011;104(4):613-20.
55. Holst JJ, Andersen DB, Grunddal KV. Actions of glucagon-like peptide-1 receptor ligands in the gut. *British Journal of Pharmacology*. 2021.
56. Wewer NJ, Kuhre E, Deacon CF, Holst JJ. Targeting the intestinal L-cell for obesity and type 2 diabetes treatment. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2013;9(1):000-.
57. Cummings DE. Ghrelin and the short-and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology & behavior*. 2006;89(1):71-84.
58. Woods SC, Seeley RJ. Adiposity signals and the control of energy homeostasis. *Nutrition*. 2000;16(10):894-902.
59. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
60. Detection NCEPEPo, Adults ToHBCi. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): The Program; 2002.
61. Alley DE, Chang VW. Metabolic syndrome and weight gain in adulthood. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(1):111-7.
62. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine reviews*. 2000;21(6):697-738.
63. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *The American journal of the medical sciences*. 2005;330(6):280-9.
64. Karaouzene N, Merzouk H, Aribi M, Merzouk S, Berrouiguet AY, Tessier C, et al. Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: a comparison of older with young men. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011;21(10):792-9.
65. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, Demirci I, Barcin C, Kıyıcı S, et al. Impact of obesity on the metabolic control of type 2 diabetes: results of the Turkish nationwide survey of glycemic and other metabolic parameters of patients with diabetes mellitus (TEMED obesity study). *Obesity facts*. 2019;12(2):167-78.
66. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *The Journal of clinical investigation*. 1994;93(6):2438-46.
67. Pan D, Lillioja S, Kriketos A, Milner M, Baur L, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 1997;46(6):983-8.
68. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes*. 1995;44(8):863-70.
69. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension research*. 2010;33(5):386-93.
70. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and cardiovascular disease: a risk factor or a risk marker? *Current atherosclerosis reports*. 2016;18(5):21.
71. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.

72. Group TS. The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. *The American Journal of Cardiology*. 1994;73(10):C44-C50.
73. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(23):2211-9.
74. Myers J, Lata K, Chowdhury S, McAuley P, Jain N, Froelicher V. The obesity paradox and weight loss. *The American journal of medicine*. 2011;124(10):924-30.
75. Lee SK, Kim SH, Cho G-Y, Baik I, Lim HE, Park CG, et al. Obesity phenotype and incident hypertension: a prospective community-based cohort study. *Journal of hypertension*. 2013;31(1):145-51.
76. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-609.
77. Angulo P. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition reviews*. 2007;65(suppl_1):S57-S63.
78. Tarantino G, Colicchio P, Conca P, Finelli C, Di Minno MND, Tarantino M, et al. Young adult obese subjects with and without insulin resistance: what is the role of chronic inflammation and how to weigh it non-invasively? *Journal of Inflammation*. 2009;6(1):1-6.
79. Tarantino G, Conca P, Pasanisi F, Ariello M, Mastrolia M, Arena A, et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2009;21(5):504-11.
80. Barbato A, Iacone R, Tarantino G, Russo O, Sorrentino P, Avallone S, et al. Relationships of PAI-1 levels to central obesity and liver steatosis in a sample of adult male population in southern Italy. *Internal and emergency medicine*. 2009;4(4):315-23.
81. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(2):247. e1-. e11.
82. Lauritsen M, Bentzen J, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen L, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Human reproduction*. 2014;29(4):791-801.
83. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 1992;36(1):105-11.
84. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2015;29(4):498-506.
85. Molina-Vega M, Muñoz-Garach A, Damas-Fuentes M, Fernández-García JC, Tinahones FJ. Secondary male hypogonadism: A prevalent but overlooked comorbidity of obesity. *Asian journal of andrology*. 2018;20(6):531.
86. Franco C, Lima A, Ataíde L, Lins O, Castro C, Bezerra A, et al. Obstructive sleep apnea severity correlates with cellular and plasma oxidative stress parameters and affective symptoms. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2012;47(2):300-10.
87. Ursavas A, Ilcol YO, Nalci N, Karadag M, Ege E. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity. *Annals of thoracic medicine*. 2010;5(3):161.
88. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2004;427:S6-S15.

89. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(5):471.
90. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Annals of internal medicine*. 2005;143(3):199-211.
91. Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Official journal of the American College of Gastroenterology* ACG. 2008;103(8):2111-22.
92. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *The Lancet*. 2006;368(9531):230-9.
93. Di Ciaula A, Wang DQH, Portincasa P. Gallbladder and gastric motility in obese newborns, pre-adolescents and adults. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(8):1298-305.
94. Weinsier RL, Ullmann DO. Gallstone formation and weight loss. *Obesity research*. 1993;1(1):51-6.
95. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2017;33(5):374.
96. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The lancet*. 2008;371(9612):569-78.
97. Akbulut G. Erişkinlerde şişmanlığın diyet tedavisindeki güncel yaklaşımlar ve fiziksel aktivitenin önemi. *Diyabet ve Obezite*. 2010;86.
98. Willey KA, Singh MAF. Battling insulin resistance in elderly obese people with type 2 diabetes: bring on the heavy weights. *Diabetes care*. 2003;26(5):1580-8.
99. Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boule NG, Dasgupta K, Kenny GP, et al. Physical activity and diabetes. *Canadian journal of diabetes*. 2018;42:S54-S63.
100. Williamson DA, Perrin LA. Behavioral therapy for obesity. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1996;25(4):943-54.
101. Hong J-L, Meier CR, Sandler RS, Jick SS, Stürmer T. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. *Bmj*. 2013;347.
102. Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018;1411(1):106-19.
103. Sağlam F, Güven H. Obezitenin cerrahi tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2014;30(1):60-5.
104. ÖCAL H, AYGİN E. Obezitenin cerrahi tedavisi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2018;23:78-87.
105. Chao J, Schmaier A, Chen L-M, Yang Z, Chao L. Kallistatin, a novel human tissue kallikrein inhibitor: levels in body fluids, blood cells, and tissues in health and disease. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1996;127(6):612-20.
106. Yin H, Gao L, Shen B, Chao L, Chao J. Kallistatin inhibits vascular inflammation by antagonizing tumor necrosis factor- α -induced nuclear factor κ B activation. *Hypertension*. 2010;56(2):260-7.
107. Shen B, Chao L, Chao J. Pivotal role of JNK-dependent FOXO1 activation in downregulation of kallistatin expression by oxidative stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;298(3):H1048-H54.

108. Chai KX, Ward DC, Chao J, Chao L. Molecular cloning, sequence analysis, and chromosomal localization of the human protease inhibitor 4 (kallistatin) gene (PI4). *Genomics*. 1994;23(2):370-8.
109. Chai K, Chen L, Chao J, Chao L. Kallistatin: a novel human serine proteinase inhibitor. Molecular cloning, tissue distribution, and expression in *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(32):24498-505.
110. Chen VC, Chao L, Chao J. Reactive-site specificity of human kallistatin toward tissue kallikrein probed by site-directed mutagenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*. 2000;1479(1-2):237-46.
111. Chen VC, Chao L, Chao J. Roles of the P1, P2, and P3 residues in determining inhibitory specificity of kallistatin toward human tissue kallikrein. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(49):38457-66.
112. Chen VC, Chao L, Pimenta DC, Bledsoe G, Juliano L, Chao J. Identification of a major heparin-binding site in kallistatin. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(2):1276-84.
113. Wang CR, Chen SY, Wu CL, Liu MF, Jin YT, Chao L, et al. Prophylactic adenovirus-mediated human kallistatin gene therapy suppresses rat arthritis by inhibiting angiogenesis and inflammation. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1319-24.
114. Chen L-M, Chao L, Chao J. Adenovirus-mediated delivery of human kallistatin gene reduces blood pressure of spontaneously hypertensive rats. *Human gene therapy*. 1997;8(3):341-7.
115. Kotsis VT, Stabouli SV, Papamichael CM, Zakopoulos NA. Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries. *Obesity*. 2006;14(10):1708-15.
116. Freedman D, Dietz W, Tang R, Mensah G, Bond M, Urbina E, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *International journal of obesity*. 2004;28(1):159-66.
117. Kitagawa K, Hougaku H, Yamagami H, Hashimoto H, Itoh T, Shimizu Y, et al. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;24(1):35-42.
118. Yilmazer MM, Tavli V, Carti ÖU, Mese T, Güven B, Aydın B, et al. Cardiovascular risk factors and noninvasive assessment of arterial structure and function in obese Turkish children. *European journal of pediatrics*. 2010;169(10):1241-8.
119. Kaunang D, Chandra I, Gunawan S. Hubungan Ketebalan Intima Media Arteri Karotis dan Massa Ventrikel Kiri pada Remaja Obes. *Sari Pediatri*. 2016;17(4):249-54.
120. Mayoral LP-C, Andrade GM, Mayoral EP-C, Huerta TH, Canseco SP, Canales FJR, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *The Indian journal of medical research*. 2020;151(1):11.
121. Miao RQ, Agata J, Chao L, Chao J. Kallistatin is a new inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(9):3245-52.
122. Shiau A-L, Teo M-L, Chen S-Y, Wang C-R, Hsieh J-L, Chang M-Y, et al. Inhibition of experimental lung metastasis by systemic lentiviral delivery of kallistatin. *BmC Cancer*. 2010;10(1):1-9.
123. Cheng Z, Lv Y, Pang S, Bai R, Wang M, Lin S, et al. Kallistatin, a new and reliable biomarker for the diagnosis of liver cirrhosis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015;5(3):194-200.
124. Stadnicki A, Mazurek U, Gonciarz M, Plewka D, Nowaczyk G, Orchel J, et al. Immunolocalization and expression of kallistatin and tissue kallikrein in human inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2003;48(3):615-23.

125. Sun H-M, Mi Y-S, Yu F-D, Han Y, Liu X-S, Lu S, et al. SERPINA4 is a novel independent prognostic indicator and a potential therapeutic target for colorectal cancer. *American journal of cancer research*. 2016;6(8):1636.
126. Önal ZE, Soydan L, Öztürk HE, Sağ Ç, Gürbüz T, Nuhoglu Ç, et al. Carotid intima media thickness in obese children: is there an association with hyperlipidemia? *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016;29(2):157-62.
127. Gateva A, Assyov Y, Velikova T, Kamenov Z. Increased kallistatin levels in patients with obesity and prediabetes compared to normal glucose tolerance. *Endocrine research*. 2017;42(2):163-8.
128. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. *Obesity Research*. 1995;3(1):43-8.
129. Kocak A, Kutlu R, Civi S, Kilinc I. The relationship between insulin resistance and leptin, interleukin-6, hs-CRP and fibrinogen in obesity. *TURKISH JOURNAL OF BIOCHEMISTRY-TURK BIYOKIMYA DERGISI*. 2014;39(3):373-82.

